# Biopharmazeutische Aspekte und Pharmakokinetik bei der Behandlung geriatrischer Patienten mit Cyclooxygenase-2 Inhibitoren

## Teil 1 (2)

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Katja Häfner
aus Nürnberg

- 2005 -

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissen-
schaftlichen Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

| | |
|---|---|
| Tag der mündlichen Prüfung: | 25.07.2005 |
| Vorsitzender der Promotionskommission: | Prof. Dr. D.-P. Häder |
| Erstberichterstatter: | Prof. Dr. G. Lee |
| Zweitberichterstatter: | PD Dr. W. Mühlberg |

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2003 bis April 2005 auf Anregung und unter Leitung von

**Herrn Prof. Dr. G. Lee**

am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

und

**Herrn Prof. Dr. C. Sieber**

am Institut für Biomedizin des Alterns, Lehrstuhl für Innere Medizin V der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg angefertigt.

Der Dank von Herzen ist leider schwer in Worte zu fassen. Daher sei allen, die mich in irgendeiner Weise bei dieser Arbeit unterstützten, ehrlich von Herzen gedankt.

Für die allzeit großzügig gewährte Unterstützung und Förderung meiner Arbeit, das harmonische Miteinander, sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen danke ich Herrn Prof. Dr. Lee und Herrn Prof. Dr. Sieber recht herzlich.

Mein Dank gilt ebenso Herrn OA PD Dr. Mühlberg für die nette und kreative Betreuung sowie Herrn Prof. Dr. Nürnberg für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Schwegler für sein spontan entgegengebrachtes Vertrauen, seine Freundlichkeit, für alle Hilfestellungen und Ratschläge herzlich bedanken. Bei der Firma Pfizer GmbH Karlsruhe bedanke ich mich für die allzeit gewährte geistige und materielle Unterstützung. Hierbei möchte ich Herrn Dr. Czechanowski für die Betreuung arzneimittelrechtlicher, Frau Dr. Fricker für ihre Diskussionsbereitschaft, Herrn Leverkus für die Betreuung statistischer Fragestellungen und Herrn Dr. Ruf für die Hilfestellung bei der Anfertigung eines Studienprotokolls besonders danken.

Den Oberärzten und Ärzten der Medizinischen Klinik II des Klinikums Nürnberg Herrn OA Dr. Bauer, Herrn OA Dr. Richter, OA Dr. Schmitt-Rüth, Herrn OA Dr. Trögner, Frau Adler, Frau Dr. Böhm, Frau Cupic, Frau Diewald, Herrn Dr. Dragonas, Herrn Dr. Eicher, Frau Katona, Frau Roth, Frau Dr. Schmitt, und Herrn Schlee die mich sofort in den Klinikalltag integrierten danke ich für die gute Zusammenarbeit. Meinen Mitdoktoranden Frau Wicklein, Frau Eberl, Herrn Vogel danke ich für ihre Kollegialität.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Martin Gillich und Herrn Andreas Schmidt vom Institut für klinische und experimentelle Pharmakologie, welche mit den Konzentrations-Messungen zum Gelingen dieser

Arbeit beigetragen haben. Ebenso möchte ich Herrn Dr. Laufen, Herrn Riedel von der Universität Heidelberg und Prof. Dr. Wildfeuer für ihre Unterstützung durch Teilen Ihrer jeweils langjährigen Erfahrung auf dem Gebiet der Pharmakokinetik danken.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. Brosche und Herrn Dr. Hinz für ihre Unterstützung und Diskussionsbereitschaft hinsichtlich der klinischen Studie.

Des weiteren möchte ich mich bedanken bei Frau Dr. Fischer, Frau Griessinger, Frau Kokott, Frau Reiser, Herrn Dr. Rieck und Frau Uhmann für ihre große Hilfsbereitschaft bei alltäglichen Problemen.



Es ist nicht genug zu wissen, man muss auch anwenden. Es ist nicht genug zu wollen, man muss auch tun.

*(Johann Wolfgang Goethe)*

*Meinem Großvater in Liebe und Dankbarkeit*

## Inhaltsverzeichnis


I Einleitung ... 1
1 Epidemiologie des Alterns - Auswirkungen der älter werdenden Gesellschaft ... 2
2 Klinische Pharmakologie im Alter ... 3
3 Richtlinien für die Pharmakotherapie älterer Patienten ... 4
3.1 Dosis und Creatinin-Clearance ... 4
3.2 Anzahl der eingenommenen Arzneimittel – Medikamentenanamnese ... 4
3.3 Ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften von Wirkstoffen ... 5
3.4 Kriterien für den Einsatz neuer Medikamente ... 5
3.5 Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen ... 5
4 Cyclooxygenasen ... 5
4.1 Isoformen der Cyclooxygenasen ... 6
4.2 Biochemische Funktion der Cyclooxygenasen ... 6
4.3 Physiologische und pathophysiologische Funktionen der Cyclooxygenase-2 ... 8
4.3.1 Cyclooxygenase-2 und zentrales Nervensystem ... 8
4.3.2 Cyclooxygenase-2 und Neubildungen ... 9
4.3.3 Cyclooxygenase-2 im Gastrointestinaltrakt ... 9
4.3.4 Cyclooxygenase-2 und Nierensystem ... 9
4.3.5 Cyclooxygenase-2 und Genitalsystem ... 10
4.3.6 Cyclooxygenase-2 und Kreislaufsystem ... 10
4.4 Selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase-2 ... 10
4.4.1 Strukturklassen ... 11
4.4.1.1 Strukturell abgewandelte klassische NSAIDs und sonstige Verbindungen ... 11
4.4.1.2 Verbindungen mit antioxidativer Komponente ... 11
4.4.1.3 Diaryl-, Aryl- und Heteroaryl-Ketone ... 11
4.4.1.4 Diaryl- oder Arylheteroaryl-Ether und -Thioether ... 12
4.4.1.5 Carbozyklen und Heterozyklen mit vicinaler Aryl-Substitution ... 12
4.4.1.6 Strukturwirkungsbeziehung der Carbozyklen und Heterozyklen mit vicinaler Arylsubstitution ... 12
4.4.2 Der Wirkstoff Celecoxib und seine pharmakologischen Eigenschaften ... 12
4.4.2.1 Pharmakodynamische Eigenschaften ... 13
4.4.2.2 Pharmakokinetische Eigenschaften ... 13
4.4.3 Anwendungsgebiete von Celecoxib ... 14
4.4.3.1 Wirksamkeit von Celecoxib bei Osteoarthritis ... 15
4.4.3.2 Wirksamkeit von Celecoxib bei rheumatoide Arthritis ... 15
4.4.3.3 Wirksamkeit von Celecoxib bei familiäre adenomatöse Polyposis ... 16
II Literaturteil ... 17
1 Material und Methoden ... 17
1.1 Systematik der Literatursuche ... 17
1.2 Datenbanken ... 18

1.3 Auswahl der Datenbank ........ 19
1.4 PubMed's MEDLINE ........ 20
1.4.1 Suchstrategien für MEDLINE ........ 21
1.4.2 Keyword-Suche ........ 21
1.4.3 Verwendung Booleanscher Operatoren ........ 21
1.4.4 Der MeSH Thesaurus ........ 22
1.4.5 Verwendung von Search-Tags ........ 25
1.5 Empirische Ermittlung des geeigneten Suchbefehls mit Hilfe des Keyword-Strategie ........ 25
2 Ergebnisse der Literaturrecherche ........ 30
2.1 Klinische Studien ........ 31
2.1.1 Körpersystem-Studien ........ 33
2.1.1.1 Studien das Muskel-Skelett-System und das Bindegewebe betreffend ........ 33
2.1.1.2 Studien das Kreislaufsystem betreffend ........ 34
2.1.1.3 Studien das Verdauungssystem betreffend ........ 37
2.1.1.4 Studien das Atmungssystem (einschließlich Ohr und Warzenfortsatz) betreffend ........ 37
2.1.1.5 Studien die Haut und Unterhaut betreffend ........ 38
2.1.1.6 Studien Neubildungen betreffend ........ 39
2.1.1.7 Studien das Urogenitalsystem betreffend ........ 39
2.1.1.8 Studien sonstige Körpersysteme betreffend ........ 41
2.1.2 Non-Körpersystem-Studien ........ 41
2.1.2.1 Studien zu Behandlungskosten ........ 41
2.1.2.2 Studien zur Identifikation von mit Anwendung von Celecoxib verbundenen Faktoren ........ 42
2.1.2.3 Studien zur Pharmakokinetik ........ 43
2.1.2.4 Sonstige Studien ........ 44
2.1.2.5 Studien zur Behandlungspersistenz bei COX-2 Inhibitoren ........ 45
2.2 Einzelfallberichte ........ 45
2.2.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ........ 46
2.2.1.1 Allergische Reaktionen ........ 48
2.2.1.1.1 Generalisierten allergischen Reaktionen ........ 49
2.2.1.1.1.1 Anaphylactoide Reaktion ........ 49
2.2.1.1.1.2 Medikamentenbedingter Lupus erythematodes ........ 50
2.2.1.1.1.3 Blaue-Gummiblasen-Nävus-Sydrom (Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome) ........ 50
2.2.1.1.1.4 Zusammenfassung ........ 51
2.2.1.1.2 Allergische Reaktionen der Haut ........ 52
2.2.1.1.2.1 Sweet-Sydrom ........ 52
2.2.1.1.2.2 Lokales Exanthem ........ 53
2.2.1.1.2.3 Cutane Vasculitis ........ 53
2.2.1.1.2.4 Zusammenfassung ........ 54

2.2.1.2 Niere und Harntrakt ... 54
2.2.1.2.1 Membranöse Glomerulopathy ... 55
2.2.1.2.2 Papillennekrose ... 55
2.2.1.2.3 Nephrotisches Syndrom und akute interstitielle Nephritis ... 56
2.2.1.2.4 Akute interstitielle Nephritis ... 56
2.2.1.2.5 Postoperative Oligurie ... 58
2.2.1.2.6 Zusammenfassung ... 58
2.2.1.3 Verdauungstrakt ... 58
2.2.1.3.1 Gastrointestinale Blutung und Hypoprothormbinämie ... 59
2.2.1.3.2 Gastropathie ... 60
2.2.1.3.3 Aufflammende entzündliche Darmerkrankung ... 60
2.2.1.3.4 Zusammenfassung ... 61
2.2.1.4 Kardiovaskularsystem ... 62
2.2.1.4.1 Torsade de Pointes Arrhythmie ... 62
2.2.1.4.2 Thrombose ... 63
2.2.1.4.3 Lungenembolie ... 64
2.2.1.4.4 Zusammenfassung ... 64
2.2.1.5 Leber ... 64
2.2.1.5.1 Cholestatische Hepatotoxizität ... 65
2.2.1.5.2 Hepatozelluläres und cholestatisches Lebertrauma ... 66
2.2.1.5.3 Zusammenfassung ... 67
2.2.1.6 Nervensystem ... 67
2.2.1.6.1 Akute vorübergehende Sehbeeinträchtigung ... 67
2.2.1.6.2 Sehstörung ... 68
2.2.1.6.3 Zusammenfassung ... 68
2.2.1.7 Psyche ... 69
2.2.1.7.1 Akute manische Psychose ... 69
2.2.1.7.2 Delirium ... 69
2.2.1.7.3 Akustische Halluzinationen ... 70
2.2.1.7.4 Zusammenfassung ... 71
2.2.1.8 Respirationstrakt ... 71
2.2.1.8.1 Akute eosinophilzellige Pneumonie ... 71
2.2.1.8.2 Pleuraerguss ... 72
2.2.1.8.3 Zusammenfassung ... 73
2.2.2 Arzneimittelinteraktionen ... 73
2.2.2.1 Interaktion mit Warfarin ... 73
2.2.2.1 Interaktion mit Lithium ... 74
2.2.2.3 Interaktion mit Clopidogrel ... 75
2.2.3 Sonstige, mit Celecoxib beobachtete Wirkungen ... 76
2.2.3.1 Erfolgreiche Behandlung von idiopathisch stechendem Kopfschmerz ... 76

2.2.3.2 Hautzustand bei Elastolysis der mittleren Hautschichten kontrolliert durch Celecoxib und Hydrochloroquin bei Patient mit Lupus erythematodes .......... 77
2.2.3.3 Erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Aspirin induziertem Asthma mit Celecoxib .......... 78
2.2.3.4 Konzentration von Celecoxib in der Brustmilch .......... 78
2.2.3.5 Medikationsfehler entstanden durch eine missverstandene mündliche Verordnung .......... 79
2.3 Reviews .......... 80
2.3.1 Wirksamkeit von COX-2 Inhibitoren bei Schmerz und Entzündung und Gastrointestinale Verträglichkeit .......... 80
2.3.2 Wirksamkeit von COX-2 Inhibitoren bei Morbus Alzheimer .......... 80
2.3.3 Einfluss einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren auf die Nierenfunktion .......... 81
2.3.4 Einfluss einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren auf das Kardiovaskularsystem .......... 81
2.3.5 Dosierung und Nebenwirkungen von Celecoxib .......... 82
2.3.6 Arzneimittelinteraktion mit Celecoxib .......... 82
2.4 Wissenschaftliche Korrespondenz (Letters) .......... 82
3 Diskussion Literaturrecherche .......... 82
3.1 Diskussion klinische Studien .......... 83
3.2 Diskussion Einzelfallberichte .......... 86
3.2.1 Diskussion unerwünschte Arzneimittelwirkungen .......... 86
3.2.2 Diskussion Arzneimittelinteraktion mit Warfarin .......... 86
3.2.3 Diskussion Arzneimittelinteraktion mit Lithium .......... 88
3.2.4 Arzneimittelinteraktion mit Clopidogrel .......... 89
3.3 Diskussion Reviews .......... 89
3.4 Diskussion wissenschaftliche Korrespondenz (Letters) .......... 90
3.5 Zusammenfassung der Diskussionsergebnisse .......... 90
III Klinische Studie .......... 92
1 Einleitung .......... 92
2 Material und Methoden .......... 93
2.1 Definition der Studienpopulation .......... 93
2.2 Erfassung der pharmakodynamischen Parameter .......... 94
2.2.1 Bioimpedanzanalyse (BIA) .......... 94
2.2.2 Blutdruck- und Pulsmessung über 24 Stunden .......... 96
2.2.3 Begleitmedikation .......... 97
2.2.4 Laborparameter .......... 97
2.2.5 Berechnung der Kreatinin-Clearance .......... 98
2.3 Blutproben zur Erstellung des pharmakokinetischen Profils von Celecoxib bei älteren multimorbiden Patienten .......... 98
2.3.1 Konzentrationsbestimmung von Celecoxib im Plasma .......... 99
2.3.2 Analysevorschrift zur Bestimmung der Konzentration mit HPLC-MS .......... 101
2.3.3 Ermittlung der kinetischen Parameter von Celecoxib .......... 103

2.4 Statistische Auswertung der Studiendaten ..... 104
2.5 Dokumentation und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ..... 105
3 Ergebnisse der klinischen Studie ..... 105
3.1 Analyse nach Protokoll ..... 105
3.1.1 Primäre pharmakokinetische Zielparameter $c_{max}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(t-\infty)}$ und $AUC_{(0-\infty)}$ ..... 106
3.1.2 Sekundäre pharmakokinetische Zielparameter $t_{max}$, $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-\infty)}$ ..... 107
3.1.3 Pharmakodynamische Zielparameter Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck mit und ohne Celecoxib ..... 108
3.1.3.1 Pulsfrequenz ..... 108
3.1.3.2 Blutdruck ..... 108
3.1.4 Physiologische Faktoren Body Mass Index, Körperfettmasse, Alter, Zahl der durch Krankheiten betroffenen Körpersysteme und Zahl der eingenommenen Arzneimittel ..... 109
3.1.4.1 Body Mass Index ..... 110
3.1.4.2 Körperfettmasse ..... 110
3.1.4.3 Patientenalter ..... 110
3.1.4.4 Zahl der durch Krankheiten betroffenen Körpersysteme ..... 110
3.1.4.5 Zahl der eingenommenen Arzneimittel ..... 110
3.1.5 Zusammenhänge pharmakokinetischer Parameter mit pharmakodynamischen Parametern sowie mit physiologische Faktoren und der Anzahl eingenommener Arzneimittel ..... 111
3.1.5.1 Signifikante Korrelationen ..... 113
3.1.5.1.1 Zusammenhang Alter – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration ..... 114
3.1.5.1.2 Zusammenhang Alter - Fläche unter der Konzentrationszeitkurve vom Zeitpunkt der letzten Messung bis Unendlich $AUC_{(t-\infty)}$ ..... 114
3.1.5.1.3 Zusammenhang Alter – Mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes im Körper ..... 115
3.1.5.1.4 Zusammenhang Pulsfrequenz und Pulsfrequenz mit Celecoxib – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration ..... 116
3.1.5.2 Nicht signifikante Korrelationen ..... 116
3.1.5.2.1 Zusammenhang Alter – Halbwertszeit ..... 117
3.1.5.2.2 Zusammenhang Körperfettmasse – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration ..... 117
3.1.4.2.3 Zusammenhang Körperfettmasse – Halbwertszeit ..... 118
3.1.4.2.3 Zusammenhang Puls unter Celecoxib – Absorptionsgeschwindigkeitskonstante ..... 119
3.2 Post-Hoc Analyse ..... 119
3.2.1 Pharmakokinetische Parameter $V_d$, $Cl_{tot}$, $k_e$ und $k_a$ ..... 119
3.2.2 $Cl_{Crea}$ nach Cockgroft und Gault ..... 120
3.2.3 Physiologische Faktoren BCM, FFM, ECM, TBW und ECW ..... 120

3.2.4 Zusammenhänge der post-hoc ermittelten Größen mit allen ermittelten pharmakokinetischen Parametern ... 121

4 Diskussion der Studienergebnisse ... 121

4.1 Pharmakokinetische Parameter ... 122

4.1.1 Primäre pharmakokinetische Zielparameter $c_{max}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(t-\infty)}$ und $AUC_{(0-\infty)}$ ... 122

4.1.1.1 $c_{max}$ ... 123

4.1.1.2 $AUC_{(0-t)}$ ... 124

4.1.1.3 $AUC_{(t-\infty)}$ ... 125

4.1.1.4 $AUC_{(0-\infty)}$ ... 125

4.1.2 Sekundäre pharmakokinetische Zielparameter $t_{max}$, $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-\infty)}$ ... 127

4.1.2.1 $t_{max}$ ... 127

4.1.2.2 $t_{1/2}$ ... 128

4.1.2.3 $MRT_{(0-\infty)}$ ... 129

4.1.3 Post-Hoc ermittelte pharmakokinetische Parameter $V_d$, $Cl_{tot}$, $k_e$ und $k_a$ ... 129

4.1.3.1 $V_d$ ... 130

4.1.3.2 $Cl_{tot}$ ... 130

4.1.3.3 $k_a$ ... 130

4.1.3.4 $k_e$ ... 132

4.1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede kinetischer Parameter ... 132

4.1.4.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei adipösen Patienten für $k_a$ und $t_{max}$ ... 133

4.1.4.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei nicht-adipösen Patienten für $c_{max}$, $k_a$, $AUC_{(0-t)}$, $V_d$ und $Cl_{tot}$ ... 133

4.2 Weitere Parameter ... 134

4.2.1 Pharmakodynamische Zielparameter Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck mit und ohne Celecoxib ... 134

4.2.1.1 Pulsfrequenz ... 135

4.2.1.2 Blutdruck ... 135

4.2.2 Physiologische Faktoren Body Mass Index, Körperfettmasse, Alter, Zahl der durch Krankheiten betroffenen Körpersysteme und Zahl der eingenommenen Arzneimittel ... 136

4.2.2.1 Body Mass Index ... 136

4.2.2.2 Körperfettmasse ... 136

4.2.2.3 Alter ... 137

4.2.2.4 Zahl der betroffenen Körpersysteme ... 137

4.2.2.5 Anzahl der eingenommenen Arzneimittel ... 137

4.2.3 $Cl_{Crea}$ nach Cockgroft und Gault ... 138

4.2.4 Post-Hoc ermittelte physiologische Faktoren BCM, FFM, ECM, TBW und ECW ... 138

4.3 Zusammenhänge pharmakokinetischer Parameter mit pharmakodynamischen Parametern sowie mit physiologische Faktoren und der Anzahl eingenommener Arzneimittel ..... 139
4.3.1 Signifikante Korrelationen ..... 140
4.3.1.1 Zusammenhang Alter – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration ..... 140
4.3.1.2 Zusammenhang Alter - Fläche unter der Konzentrationszeitkurve vom Zeitpunkt der letzten Messung bis Unendlich $AUC_{(t-\infty)}$ ..... 144
4.3.1.3 Zusammenhang Alter – Mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes im Körper ..... 145
4.3.1.4 Zusammenhang Pulsfrequenz und Pulsfrequenz mit Celecoxib – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration ..... 145
4.3.2 Nicht signifikante Korrelationen ..... 147
4.3.2.1 Zusammenhang Alter – Halbwertszeit ..... 147
4.3.2.2 Zusammenhang Körperfettmasse – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration ..... 147
4.3.2.3 Zusammenhang Körperfettmasse – Halbwertszeit ..... 148
4.3.2.4 Zusammenhang Puls unter Celecoxib – Absorptionsgeschwindigkeitskonstante ..... 148
5 Schlussfolgerung ..... 149
IV Schlussfolgerungen aus Literatursuche und klinischer Studie unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstandes zu COX-2 Inhibitoren ..... 151
V Zusammenfassung ..... 154
VI Literaturverzeichnis ..... 156

## Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AA | Arachidonsäure |
| Abb. | Abbildung |
| ABDA | Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker |
| ACCES | Arthritis Cost Consequence Evaluation System |
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| ACR-20 | American College of Rheumatology Responder Index |
| ADAPT | Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial |
| $A_m$ | Membranfläche |
| APC | Adenomatöse Polyposis Coli |
| APCI | Atmospheric Pressure Chemical Ionization |
| AUC | Area Under the Curve |
| BCM | Körperzellmasse |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BMI | Body Mass Index |
| cAMP | Zyklischen Adenosinmonophosphats |
| CLASS | Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study |
| $Cl_{tot}$ | Totale Clearance |
| CLX | Celecoxib |
| $c_{max}$ | Maximale Plasmakonzentration |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| COX-2 | Cyclooxygenase-2 |
| $c_P$ | Plasmakonzentration |
| $c_{P(max)}$ | Maximale Plasmakonzentration |
| CRF | Case Report Form |
| dRR | Diastolischer Blutdruck |
| CYP2C9 | Cytochrom-P450 2C9 |
| $D_d$ | Diffusionskoeffizient |
| DIMDI | Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information |
| $D_{ud}$ | Diffusionskoeffizient des nichtionisierten Substanzteils |
| ECM | Extrazellulärmasse |
| ECW | Extrazellulärwasser |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetet |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| FAP | Familiäre adenomatöse Polyposis |
| FFM | Fettfreie Masse |
| FM | Fettmasse |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Tramsaminase |

| | |
|---|---|
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Tramsaminase |
| h | Membrandicke |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatography |
| ICH | Internationalen Konferenz zur Harmonisierung Technischer Notwendigkeiten zur Registrierung Pharmazeutischer Produkte für menschlichen Gebrauch |
| IFPMA | International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations |
| IgE | Immunglobulin E |
| INR | International Normalized Ratio |
| ISH | International Headache Society |
| $k_a$ | Geschwindigkeitskonstante Absorption |
| $k_e$ | Geschwindigkeitskonstante Elimination |
| $K_V$ | Verteilungskoeffizient |
| LDLs | Low Density Lipoprotein |
| LSTRC | Literature Selection Technical Review Committee |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MEDLINE | Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online |
| MeSH | Medical Subject Headings |
| $M_G$ | Gelöste Arzneistoffmasse im Gastrointestinallumen |
| MRT | Mean Residence Time |
| NCBI | National Centre for Biotechnology Information |
| NIH | National Institutes of Health |
| NF-$\kappa$B | Nuklearfaktor $\kappa$B |
| NF-IL-6 | Interleukin-6 Expression |
| NSAID(s) | Non Steroidale Anti-Inflammatory Drug(s) |
| OA | Osteoarthritis |
| $PGE_2$ | Prostaglandin $E_2$ |
| $PGG_2$ | Prostaglandin $G_2$ |
| $PGH_2$ | Prostaglandin $H_2$ |
| $PGI_2$ | Prostazyklin |
| $PLA_2$ | Phospholipase $A_2$ |
| QRS-Komplexe | Kammerkomplex im EKG |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| RR | Blutdruck nach Riva/Rocci |
| Rz | Resistanz |
| sRR | systolischer Blutdruck |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitors |
| STEAR | Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator |
| $t_{1/2}$ | Halbwertszeit |
| TBW | Gesamtkörperwasser |

| | |
|---|---|
| TEBK | Totale Eisenbindungskapazität |
| TdP | Torsade de Pointes |
| $t_{max}$ | Zeitpunkt zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration |
| $TxA_2$ | Thromboxan $A_2$ |
| $V_d$ | Verteilungsvolumen |
| $V_G$ | Flüssigkeitsvolumen im Gastrointestinallumen |
| VIGOR | Vioxx Gastrointestinale Outcome Research |
| WOMAC | Western Ontario and McMaster Universities |
| Xc | Reaktanz |

**Biopharmazeutische Aspekte und Pharmakokinetik bei der Behandlung geriatrischer Patienten mit Cyclooxygenase-2 Inhibitoren**

# I Einleitung

Die medizinische Behandlung älterer Menschen stellt immer eine gewisse Herausforderung dar. Physiologische Veränderungen, vorliegende Erkrankungen, bestehende Medikamententherapie, Patientencompliance, biopharmazeutische und pharmakokinetische Eigenschaften eines Wirkstoffes sind hierbei zu berücksichtigen. Breite Anwendung finden in dieser Altersklasse nicht steroidale Antiphlogistika und Analgetika, die sogenannte Arzneistoffklasse der NSAIDs. Die Wirkstoffe der neuerlich entwickelte Untergruppe der selektiven Cyclooxygenase-2 Inhibitoren versprach das günstige Wirkspektrum der seit langem bekannten Substanzen mit einem verbesserten Profil unerwünschter Wirkungen zu verbinden. Jetzt, nach einigen Jahren Therapieerfahrung wird festgestellt, dass auch mit diesen, hochselektiven Arzneistoffe gewisse unerwünschte Wirkungen auftreten. Teilweise betrifft dies für die Klasse der NSAID typische Risiken[58)63)84)], anderen teils wurde erst jüngst eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos dieser Substanzgruppe festgestellt[17)]. Diese neueren Erkenntnisse konnten für die COX-2 Inhibitoren Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Valdecoxib und Parecoxib überprüft werden[17)], wobei festzuhalten ist, dass eine systematische Erfassung dieser Risiken für nicht selektive NSAIDs bisher nicht erfolgte. Somit stellen selektive COX-2 Hemmer weiterhin eine wertvolle therapeutische Alternative im heutigen Arzneimittelschatz dar.

Zu der Behandlung geriatrischer Patienten, welche aufgrund der Bevölkerungsstruktur von immer größerer Bedeutung ist, wurden Informationen hinsichtlich Dosierung, Wirksamkeit und Verträglichkeit selektiver COX-2 Inhibitoren gesucht. Zunächst wurde versucht die wissenschaftliche Fragestellung der Behandlung geriatrischer, auch multimorbider geriatrischer Patienten durch Literaturkenntnisse zu klären. Die Gestaltung und Auswertung einer solchen Literatursuche ist bei der heutigen Fülle an veröffentlichten Informationen, gerade für dieser Arzneistoffklasse mit 74354 (30.03.2005) in PubMed veröffentlichten Einträgen zu Cyclooxygenase-2 Inhibitoren, mit einigem Aufwand verbunden.
Die Untersuchung erfolgte am Beispiel Celecoxib, da dieser COX-2 Inhibitor bereits am längsten zu therapeutischen Zwecken zur Verfügung steht und daher die am besten untersuchteste Substanz darstellt, für welche die umfangreichsten Informationen zur Verfügung stehen. Um ein brauchbares Ergebnis zu erhalten, erforderte die wissenschaftliche Literatursuche eine systematische, sorgfältige und reproduzierbare Vorgehensweise. Anhand der Ergebnisse dieser Suche und der hierdurch definierbaren offenen Fragen war eine Präzise Formulierung von Studienzielen sowie Ein- und Ausschlusskriterien eines Patientenkollektives möglich. Auf dieser Basis wurde ein Studienprotokoll erstellt, dem die Ethikkommission der Universität Erlangen-Nürnberg zugestimmt hat und ermöglichte somit die Durchführung einer entsprechenden klinischen Studie.

Die folgende Arbeit untergliedert sich daher in einen einleitenden Teil, eine Literatursuche und eine klinische Studie. Die Einleitung soll Hintergründe zum besseren Verständnis vermitteln sowie auf die Aktualität und Notwendigkeit dieser Thematik hinweisen. Die Literatursuche diente der Ermittlung des

aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes der Behandlung älteren Patienten mit Celecoxib. Die durchgeführte klinische Studie lieferte Erkenntnisse über die Behandlung eines bisher nicht untersuchten, da schwierig zugänglichen und behandelbaren Kollektives multimorbider, älterer Patienten mit einer Einzeldosis Celecoxib 200 mg. Eine Untersuchung dieser Patientengruppe stellt, wie eingangs erläutert, eine große Herausforderung dar und ist hinsichtlich des Behandlungsbedarfes mit der betrachteten Arzneistoffklasse von äußerster Relevanz.

# 1 Epidemiologie des Alterns - Auswirkungen der älter werdenden Gesellschaft

Aufgrund demografischer Veränderungen des vergangenen Jahrhunderts stellen heute Menschen, die 65 Jahre alt oder älter sind 16,61 % der deutschen Gesamtbevölkerung dar[100)]. Diese Entwicklung spiegelt eine kontinuierlich gestiegene Lebenserwartung wieder, die 2001 für Männer bei 74,64 Jahren und für Frauen bei 81,09 Jahren lag[100)]. Dieser bedeutenden demografischen Veränderung zur Folge stellen heute ältere Menschen die Mehrheit der Nutzer des Gesundheitswesens dar[31)]. Jährlich werden 30 % der verschreibungspflichtigen Medikamente älteren Patienten verschrieben, die aber nur 14 % der Gesamtbevölkerung ausmachen[31)]. Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel werden in dieser Personengruppe ebenso häufig, oder sogar noch häufiger verwendet[31)]. Aus diesen Gründen gewinnen Untersuchungen zu finanziellen und gesundheitlichen Auswirkungen medizinischer Behandlung älterer Patienten zunehmend an Bedeutung.

Körperliche Beeinträchtigung ist in der interessierenden Personengruppe eine Folge des Alters und chronischer Erkrankungen[31)]. Bei 80 % der über 65 Jährigen besteht eine oder mehr chronische Erkrankungen, bei 50 % zwei oder mehr. Allein 39 % der Männer und 50 % der Frauen im Alter zischen 65 und 74 Jahren leiden an einer für diese Altergruppe typischen Erkrankung, Arthritis[31)]. Bei den über 75-Jährigen sind hiervon sogar 62 % der Frauen und 44 % der Männer betroffen[31)]. Aus diesen Gründen besteht gerade bei dieser Patientengruppe ein erhöhter Bedarf medizinischer Betreuung, um auftretende Erkrankungen, wie Arthritis und Mehrfacherkrankungen adäquat zu therapieren. Es sollte hierbei beachtet werden, dass sich ältere Patienten von Jüngeren, nicht nur äußerlich deutlich unterscheiden. Neben physiologischen Altersveränderungen bestehen auch Unterschiede in der Anzahl bestehender Erkrankungen sowie deren Auswirkungen auf den Alltag der Menschen. Die folgenschwersten, auf dem Lebensalter basierender Unterschiede werden im Folgenden kurz dargestellt.

Ein Merkmal, das primär bei älteren Menschen auftritt und diese von Jüngeren unterscheidet ist die Gebrechlichkeit[31)]. Sie ist ein vielfältiger Symptomenkomplex, der mitunter durch reduzierte Muskelmasse, Gewichtsverlust, Schwäche, geringere körperliche Belastbarkeit, verlangsamte motorische Leistungsfähigkeit und geringe körperliche Aktivität gekennzeichnet ist[31)]. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass betagte Patienten, im Gegensatz zu jüngeren Erwachsenen, mit größerer Wahrscheinlichkeit nicht die spezifischen Symptome und Signale der jeweils zugrundeliegenden Erkrankung entwickeln[31)]. Dies erschwert die Diagnostik bei geriatrischer Patienten. Ein weitergefasstes Spektrum an Krankheiten muss daher bei der Diagnoseerhebung in

Betracht gezogen werden[9]. Das gehäufte Auftreten von Multimorbidität und die dadurch bedingte Polypragmasie bei geriatrischen Patienten stellen zusätzlich zum Alter ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen dar[71]. Bestimmte Krankheiten können, wenn sie gemeinsam auftreten, sogar das Risiko einer weiteren körperlichen Beeinträchtigung erhöhen. Beispielsweise bestehen bei 18 % der älteren Menschen Arthritis und Herzerkrankungen gleichzeitig. Obwohl die Wahrscheinlichkeiten eine Behinderung zu entwickeln durch eine der beiden Erkrankungen um das Drei- bis Vierfache erhöht ist, ist diese Wahrscheinlichkeit um das Vierzehnfache erhöht, wenn beide Erkrankungen gleichzeitig bestehen. Insgesamt betrachtet wird die Notwendigkeit erkennbar diese Altersgruppe pharmakologisch eingehender zu betrachten, um den entsprechenden Therapiebedürfnissen gerecht zuwerden. Im Folgenden werden daher pharmakologisch relevante physiologische Veränderungen sowie bestehende Hinweise zur Pharmakotherapie geriatrischer Patienten vorgestellt.

## 2 Klinische Pharmakologie im Alter

Die gastrointestinale Absorption von Arzneistoffen verändert sich normalerweise mit zunehmendem Alter nicht[26]. Bei dieser Aussage wird aber die theoretische Möglichkeit außer Acht gelassen, dass Arzneistoffe, die durch die Magensäure protoniert werden müssen weniger gut absorbiert werden können, da im Alter generell weniger Magensäure produziert wird und zudem häufiger chronisch-atrophische Gastritis auftritt, wodurch die Arzneistoffresorption weiter beeinträchtigt werden kann.

Die Verteilung der Arzneistoffe verändert sich mit zunehmendem Alter signifikant, da sich die Substanzen in den verschiedenen Körperkompartimenten verteilen und sich die anteilige Zusammensetzung der Körperkompartimente im Alter verändert. Infolge einer Abnahme der Muskelmasse mit fortschreitendem Alter erhöht sich der Körperfettanteil im Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht[71]. Allein aus dieser Tatsache ergibt sich theoretisch eine erhöhte Sensitivität gegenüber wasserlöslichen Arzneistoffen und eine Wirkungsverlängerung lipophiler Sunstanzen für ältere Menschen.

Stoffwechselleistungen nehmen im Alter allgemein ab[26]. Eine Abnahme der Nierenleistung verringert beispielsweise die Clearance einiger Substanzen, speziell die von Digoxin, Aminoglykosiden und Cimetidin. Ebenso nimmt der Leberstoffwechsel mit dem Alter ab, da der Blutfluss zur Leber und die Aktivität der Arzneistoff metabolisierenden mikrosomalen Enzyme mit dem Alter abnimmt[26]. Oxidative Reaktionen, sogenannte Phase-I Reaktionen nehmen mit fortschreitendem Alter ab, wohingegen Phase-II Reaktionen, Konjugation und Glucuronidierung verhältnismäßig unbeeinträchtigt bleiben, da die Leberenzymkapazität auch im Alter ausreichend ist, sofern keine zusätzliche Lebererkrankung vorliegt[26]. Beispielsweise verlängert sich die Halbwertszeit von Diazepam, das einem Phase-I und einem Phase-II Metabolismus unterliegt, bei älteren Menschen, die von Oxazepam, das nur einem Phase-II Metabolismus unterliegt, nicht.

Der normale alterabhängige Rückgang des Albumin-Serumspiegels ist klinisch nicht signifikant, wenn jedoch der Wert weniger als 3 g/dl beträgt, müssen die Plasmaspiegel der Substanzen anhand des Grades der Bindung an Plasmaalbumin betrachtet werden[31]. Ein erniedrigter Serumalbuminspiegel kann bei malnutrierten, d.h. mangelhaft ernährten oder geschwächte älteren Personen auftreten. Malnutration tritt gerade bei hochbetagten Patienten häufig auf.

Insgesamt ergibt sich aus den oben genannten physiologischen Altersveränderungen für die Kinetik vieler lipophiler Arzneistoffe eine Verlängerung der Halbwertszeit, die proportional zum Verteilungsvolumen geteilt durch die Clearance ist[26)].
Zudem bestehen bei ältere Patienten für einige Arzneistoffe auch veränderte pharmakodynamische Eigenschaften. Beispielsweise zeigt das Gehirn eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber einigen Substanzen, wie Opiaten, Benzodiazepinen und Neuroleptika[71)]. Hieraus ergibt sich, dass die gleiche Wirksamkeit bei älteren Personen mit niedrigerer Dosierung erreicht werden kann.
Ebenso beseht für diese Altersgruppe ein erhöhtes Risiko für Non-Compliance und Einnahmefehler [71)]. Bedingt durch Arzneimittelkosten, ungenügende Information des Patienten über die Medikation, inakzeptable Nebenwirkungen und die Komplexität der Medikationsschemata halten sich die Patienten nicht an die verordneten Einnahmemengen und -zeiten.
Um den beschriebenen altersabhängigen, pharmakologischen Veränderungen gerecht zu werden und die Arzneimitteltherapie älterer Menschen zu optimieren sollten offizielle Richtlinien für die Pharmakotherapie geriatrischer Patienten erarbeitet werden. Die gängige Fachliteratur stellt hier nur wenige und umstrittene Anhaltspunkte bereit. Im folgenden Abschnitt werden die bereits vorhandene Empfehlungen kurz erläutert.

# 3 Richtlinien für die Pharmakotherapie älterer Patienten

## 3.1 Dosis und Creatinin-Clearance

Die Therapie sollten mit einer niedrigen Dosis begonnen werden und wenigstens die Creatinin-Clearance nach der Formel von Cockgroft und Gault (1976) berechnet werden[71)]. Wird die Creatinin-Clearance nach dieser Formel für Frauen berechnet muss das Ergebnis mit 0,85 multipliziert werden, um eine angemessene Aussage zu erhalten.

$$Cl_{crea}[\frac{ml}{\min}] = \frac{(140 - Alter[yr] \cdot Gewicht[kg])}{72 \cdot Serum - Creatinin[\frac{mg}{100ml}]}$$

## 3.2 Anzahl der eingenommenen Arzneimittel – Medikamentenanamnese

Das Risiko für Nebenwirkungen und Wechselwirkungen erhöht sich zum einen mit dem Alter und zum Anderen mit der Anzahl der eingenommenen Arzneimittel[71)]. Bei alten Patienten liegt die Zahl der eingenommenen Pharmaka mit durchschnittlich 10 verschieden Arzneimitteln relativ hoch. Häufig kommt die hohe Anzahl eingenommener Medikamente dadurch Zustande, dass die Patienten von mehreren verschiedenen Ärzten Arzneimittel verordnet bekommen, hinzu kommt noch Selbstmedikation. Daher sollte unbedingt eine detaillierte Medikamentenanamnese erfolgen und die Therapieerfolge der einzelnen Pharmaka kritisch beurteilt werden, um gegebenenfalls die Anzahl oder die Einnahmezeiten der einzunehmenden Arzneimittel zu reduzieren.

### 3.3 Ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften von Wirkstoffen

Als ungünstige pharmakokinetischen Eigenschaften werden bei betagten Patienten hohe Proteinbindung, Bildung von aktiven Metaboliten, hohe Lipophilie, komplizierte Applikationsformen, ausschließlich renale oder hepatische Elimination, ausschließlich biliäre Exkretion und enterohepatischer Kreislauf angesehen[71)].

### 3.4 Kriterien für den Einsatz neuer Medikamente

Bei dem Einsatz neuerer Medikamente sollten die vorhandenen Informationen zur Therapie geriatrischer Patienten beachtet werden. Es ist entscheidend ob ein Arzneimittel bereits an einem kollektiv älterer Patienten getestet wurde oder bereits Erfahrungen durch die klinische Anwendung vorhanden sind. Meist jedoch sind die Daten zur Pharmakokinetik und –dynamik im Alter lückenhaft, besonders in der Gruppe der älteren multimorbiden Patienten. Oft werden Nebenwirkungen eines Medikamentes erst während der klinischen Anwendung erkannt[71)]. Daher ist es besonders bei alten Patienten wichtig systematisch auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu achten[71)].

### 3.5 Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen

Unerwünschte Pharmakawirkungen mit dem Charakter einer akuten Erkrankung stellen häufig den Grund für einen Arztbesuch, eine stationäre Aufnahme, oder in einigen Fällen eine Todesursache dar[71)]. Wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte nimmt die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelnebenwirkungen in höherem Alter zu und das Auftreten ist umso häufiger, je mehr Pharmaka gleichzeitig eingenommen werden[71)]. Dennoch wird geriatrischen Patienten häufig eine Vielzahl von Medikamenten, aufgrund der im Alter zunehmend auftretenden Multimorbidität verordnet. Müssen aus therapeutischen Gründen mehrere Arzneimittel eingesetzt werden, sollten eine mögliche medikamentöse Beeinflussung des Leberstoffwechsels sowie dynamische oder kinetische Interaktionsmöglichkeiten bedacht werden.

Wie eingangs erläutert ist das Ziel der vorliegenden Arbeit der Gewinn neuer Erkenntnisse zum Einsatz nichtopioider Analgetika und Antiphlogistika bei geriatrischen Patienten am Beispiel des selektiven COX-2 Inhibitors Celecoxib. Im folgenden Abschnitt werden daher wichtige Hintergründe zur Biochemie, Physiologie und Pathophysiologie erläutert, die im Zusammenhang mit der Substanzklasse selektiver Cyclooxygenase-2 Inhibitoren stehen.

## 4 Cyclooxygenasen

Um das Verständnis für Auswirkungen eines Eingriffs in die Stoffwechselprozesse der Cyclooxygenasen zu erleichtern soll hier auf das Vorhandensein der unterschiedlichen Isoformen dieser Enzymgruppe, deren biochemische Eigenschaften und der daraus resultierenden physiologischen und pathophysiologischen Funktion eingegangen werden. Grundlegend betrachtet

sind Cyclooxygenasen Isoenzyme, die im Bereich des Arachidonsäurestoffwechsels wirken und dort die Bildung wichtiger Botenstoffe katalysieren. Den folgenden Abschnitten zur biochemischen Funktion der Cyclooxygenasen und Physiologische und pathophysiologische Funktionen der Cyclooxygenase-2 liegt die Veröffentlichung von Hinz et al.[39)] zugrunde, dem Abschnitt zu den pharmakologischen Eigenschaften von Celecoxib die Veröffentlichungen von Karim et al.[43)] und Tang et al.[87)] sowie die Fachinformation von Celebrex®[18)].

## 4.1 Isoformen der Cyclooxygenasen

Im menschlichen Körper existieren mindestens zwei verschiedene Isoformen der Cyclooxygenase, abgekürzt als COX-1 und COX-2. Daneben existieren Hinweise auf mindestens eine weitere Isoform, COX-3. Diese Isoformen unterscheiden sich offenbar anhand der für sie codierenden Gene und der von ihnen übernommenen Funktion.

## 4.2 Biochemische Funktion der Cyclooxygenasen

Die gemeinhin als Cyclooxygenase bezeichnete Prostaglandin-G/H-Synthase ist ein Schlüsselenzym im Arachidonsäurezyklus. Arachidonsäure (AA) zirkuliert frei und in veresterter Form im Plasma und ist gebunden an Glycerol einen natürlichen Bestandteil der Phopholipidbereiche in Zellmembranen. Arachidonsäure wird aus der Membran durch Phospholipase $A_2$ ($PLA_2$) freigesetzt, die ihrerseits durch diverse Stimuli, wie beispielsweise physiologische Ungleichgewichte oder Hormone, aktiviert wird. Der Arachidonsäurezyklus ist gekennzeichnet durch drei Hauptwege. Über den Cyclooxygenaseweg werden Prostaglandine synthetisiert, über den Lipoxygenaseweg Leukotriene und über Cytochrom P450 Isoenzyme Epoxyeicosatetraensäuren, besser bekannt als Eicosanoide.
Die Analyse des menschlichen Genoms ergab zwei ähnlich gebaute, aber nicht identische Ccyclooxygenasegene. Die Analyse beider Cyclooxygenase Gene ergab, dass COX-2 im Gegensatz zu COX-1 einer intensiven Regulation unterliegt. Das Cyclooxygenase-1 Enzym wird konstitutiv in fast allen Zellen exprimiert, Cyclooxygenase-2 kann durch inflammatorische Stimuli induziert oder durch antiinflammatorische Zytokine herunterreguliert werden und wird in einigen Geweben des Gehirns und der Niere auch konstitutiv exprimiert. Der Promotor des COX-2-Gens besitzt eine TATA-Box und Bindungsstellen für verschiedene Transkriptionsfaktoren, wie den Nuklearfaktor κB (NF-κB) und den Nuklearfaktor für Interleukin-6 Expression (NF-IL-6). So kann COX-2 beispielsweise durch Lipopolysaccharide, proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren induziert werden, wohingegen Glucocorticoide, Interleukin-4, Interleukin-13 und das antiinflammatorische Zytokin Interleukin-10 die Expression dieses Enzyms hemmen können.
Die am besten untersuchten Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels sind die Prostaglandine. Das für ihre Synthese maßgebliche Enzym ist die Cyclooxygenase. Sie liegt als Homodimer im endoplasmatischen Retikulum vor, besitzt Cyclooxygenase- sowie Hydroperoxidaseaktivität und katalysiert die Transformation der Arachidonsäure in instabile zyklische Endoperoxide und instabile intermediäre Prostaglandine. Hierbei wird Arachidonsäure durch eine Cyclooxygenasereaktion in Prostaglandin $G_2$ ($PGG_2$) und dieses durch eine Hydroperoxidasereaktion in das instabile Intermediat

Prostaglandin $H_2$ ($PGH_2$) überführt. Prostaglandin $H_2$ wird dann durch gewebespezifische Isomerasen weiter zu den verschiedenen Prostaglandinen, Prostazyklinen und Thromboxanen transformiert.

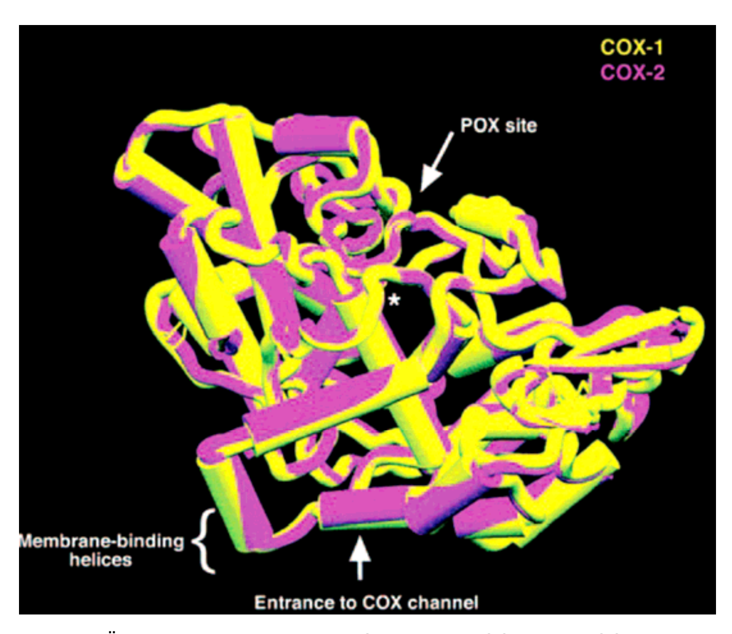



Abb. 01: Übereinanderlagerung der Gerüste von COX-1 und COX-2. Markiert sind die Bereiche der amphiphatischen Helices, welche die monotopische Membranbindungsstelle darstellen, das Reaktionszentrum der Peroxidaseaktivität (POX), das der Cyclooxygenaseaktivität (*) und die Bindungstasche der Substrate.[24)]

Die so gebildeten Prostaglandine aktivieren membranständige, G-Protein gekoppelte Rezeptoren zur Regulation der Zellfunktion im direkten Umfeld ihrer Produktion. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit wirken Prostaglandine eher als Autoeicosanoide, denn als Gewebshormone. Die Wirkung der Prostaglandine beruht in vielen Geweben darauf, dass sie die Synthese eines intrazellulären Botenmoleküls, des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) regulieren[48)]. Da cAMP die Wirkung vieler Hormone vermittelt, haben Prostaglandine Einfluss auf eine Vielzahl von Zell- und Gewebefunktionen. So erhöht das in den Schleimhäuten des Gastrointestinaltraktes und der Lunge gebildete Prostaglandin $E_2$ ($PGE_2$) dort die Durchblutung, die Schleimhautproduktion und reduziert im Magen die Säuresekretion. Weitere Produkte dieses Stoffwechselweges sind Prostazyklin ($PGI_2$), das in den Endothelzellen die Plättchenaggregation verhindert, oder Thromboxan, das aus aggregierten Blutplättchen freigesetzt wird und den Aggregationsprozess verstärkt. Ferner regulieren Prostaglandine den Knochenumbau, vermitteln die Nidation des befruchteten Eis, stimulieren während der Wehen oder der Menstruation die glatte Muskulatur des Uterus, erfüllen in ZNS und Rückenmarkt Schutzfunktionen und beeinflussen den Schlaf-Wach-Zyklus. Ebenso können Prostaglandine die Reaktionsfähigkeit bestimmter Gewebe gegenüber Hormonen, wie Adrenalin und Glucagon erhöhen, Fiber auslösen oder schmerzhafte Entzündungen verursachen. Anhand der oben kurz dargestellten Stoffwechselwege lässt sich die Bedeutung der Cyclooxygenasen für physiologische und pathophysiologische Prozesse erahnen. Ebenso weisen neuere Studienergebnisse auf eine wichtige Rolle der Cyclooxygenase-2 bei diversen physiologischen Prozessen hin. Da sich diese Arbeit mit Auswirkungen einer Hemmung der Cyclooxygenase-2 beschäftigt soll im nächsten Abschnitt auf physiologische und pathophysiologische Funktionen der Cyclooxygenase-2 eingegangen werden.

## 4.3 Physiologische und pathophysiologische Funktionen der Cyclooxygenase-2

Anhand ausgewählter Forschungsergebnisse werden im Folgenden Auswirkungen der Aktivität des Cyclooxygenase-2 Enzyms auf verschiedene physiologische Systeme vorgestellt, um das Verständnis für den therapeutischen Nutzen ebenso wie für mögliche Risiken durch Hemmung dieses Enzyms zu erleichtern.

### 4.3.1 Cyclooxygenase-2 und zentrales Nervensystem

Eine nicht unbedeutende Rolle kommt der COX-2 in der Schmerzwahrnehmung zu. Sie wird im Dorsalhorn des Rückenmarks konstitutiv exprimiert und wird in den entsprechenden sensorischen Segmenten des Rückenmarks kurz nach einem Trauma verstärkt exprimiert, wie z.B. nach Beschädigung einer Extremität. So wurde eine weitverbreitete Induktion der COX-2 Expression in Neuronen des Rückenmarks und anderen Regionen des zentralen Nervensystems infolge peripherer Entzündungen nachgewiesen. Überdies kann die, durch Entzündung verursachte erhöhte Synthese COX-2 abhängiger Prostaglandine periphere Nozizeptorenden sensibilisieren, was zu einer lokalen Schmerzüberempfindlichkeit führt. Neben der Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren können diese Prostaglandine auch im zentralen Nervensystem hyperalgetisch wirken.
Aus epidemiologischen Studien ist ein Zusammenhang zwischen dem Cyclooxygenasestoffwechselweg und Morbus Alzheimer bekannt. Jedoch der genaue Stellenwert des COX-2 bei Morbus Alzheimer muss noch weiter geklärt werden. So kann von dem neuroprotektiven Effekt, den NSAIDs nachweislich ausüben auf eine Beteiligung der Cyclooxygenasen bei neurodegenerativen Prozessen geschlossen werden. Die Beteiligung der COX-2 wurde hierbei folgendermaßen charakterisiert. Bei Alzheimer wird COX-2 im Hippokampus und im Cortex vermehrt exprimiert, wobei die Menge der COX-2 mit den gebildeten β-Amyloid Ablagerungen in den neuronalen Plaques korreliert. Man nimmt an, dass im Rahmen eines entzündlichen Prozesses, unter Beteiligung aktivierter Mikroglia, die β-Amyloidproteine gebildet werden, wobei die aktivierten Mikroglia die Hauptquelle der COX-2 unhängigen Prostanoide darstellen. Weiterhin wird vermutet, dass durch Erhöhung der COX-2 Expression in Neuronen des Hippokampus, während einer frühen Phase der Alzheimererkrankung, die später folgenden neurodegenerativen Prozess begünstigt werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass durch COX-2 gebildete Prostanoide die exzitatorische Toxizität von Glutamat potenzieren und so die Neurodegeneration beschleunigt werden kann.
Eine erfolgreiche Therapie des primären Weitwinkelglaukoms mit Prostanoiden sowie die ontogenetische Herkunft des Augengewebes weisen auf das Vorkommen der Cyclooxygenaseenzyme im Auge hin. Ergebnisse aus Studien zeigen, dass die Expression der COX-2 im nicht pigmentierten, sekretorischen Epithel des Ziliarkörpers des Auges bei Vorliegen eines primären Weitwinkelglaukoms vollständig verloren geht, während die Expression der COX-1 unbeeinflusst bleibt. In anderen Teilen des Auges dagegen bleibt die COX-2 Expression unverändert erhalten. Auch konnte ein Verlust der COX-2 Expression im Ziliarkörper bei Patienten, mit Steroid induziertem Glaukom und eine Verminderung bei Behandlung von Patienten mit topischen Steroiden gezeigt werden.

#### 4.3.2 Cyclooxygenase-2 und Neubildungen

Bereits vor einiger Zeit wurde anhand epidemiologischer Studien erkannt, dass NSAIDs die Mortalität beim Kolorektalkarzinom senken. Durch neuere Forschung konnte eine Überexpression der COX-2 in Epithelzellen festgestellt werden, was zu Apoptoseresistenz führt, wodurch es zur Fehlregulation des Zellwachstums und des natürlichen Zelltodes kommt. Darüber hinaus fand man, dass die Überexpression der COX-2 nicht notwendigerweise auf Kolonkarzinome beschränkt ist, sondern ein allgemeines Merkmal entarteter Epithelzellen ist. So wurden bei Lungen-, Brust-, Magen- und Prostatakarzinomen sowie bei Pankreasadenokarzinomen erhöhte COX-2 Spiegel nachgewiesen.

#### 4.3.3 Cyclooxygenase-2 im Gastrointestinaltrakt

Man geht davon aus, dass COX-1 abhängige Prostaglandine im Gastrointestinaltrakt zytoprotektiv wirken. Eine wichtige Erkenntnis ist jedoch, dass durch COX-2 gebildete Prostaglandine am Heilungsprozess von Ulzera beteiligt sind und die damit verbundene Angiogenese beeinflussen. Dies konnte durch den Nachweis einer induzierten COX-2 Expression im Gewebe an den Rändern der Ulzera bestätigt werden. Überdies wurde in tierexperimentellen Studien gezeigt, dass COX-2 Inhibitoren die Abheilung von Ulzera verlangsamen.
Durch nachweislich erhöhte COX-2 Spiegel in mononuklearen und fibroblastischen Zellen der Lamina propria bei *H. pylori* Gastritis konnte der vermutete Zusammenhang zwischen einer *Heliobacter pylori* Infektion und induzierter COX-2 Expression bestätigt werden. Zudem wurde nach erfolgreicher Eradikation von *H. pylori* eine reduzierte Expression der COX-2 in der antralen Mukosa gezeigt. Dies deutet auf eine direkte Erhöhung der COX-2 Expression in Folge bakterieller Infektionen hin.

#### 4.3.4 Cyclooxygenase-2 und Nierensystem

Die Bedeutung der COX-2 für die Nierenfunktion beim Menschen ist heute mehrfach belegt. In der Niere von Säugetieren sind hohe COX-2 Spiegel in der Macula densa und den damit verbundenen kortikalen Zellen des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife und den medullären Zellen des Interstitiums nachweisbar. Dies spricht für eine konstitutionelle Expression der COX-2 in diesen Geweben. Darüber hinaus ist bekannt, dass bei vermehrter Renin Ausschüttung, z.B. in Folge einer salzreichen Diät und damit verbundenem Wasserverlust, die COX-2 Expression im renalen Kortex und der Markregion der Niere ansteigt.
Die wichtigsten Prostanoide der Niere sind Prostazyklin ($PGI_2$) und Prostaglandin $E_2$ ($PGE_2$). $PGE_2$ vermindert die Natriumrückresorption, wobei es durch Inhibition der $PGE_2$ Synthese zu einer Retention von Natrium kommt, die in verschiedener Weise klinisch manifest werden kann, wie z.B. peripheren Ödemen, erhöhten Blutdruck, Gewichtszunahme und gelegentlich Verschlechterung einer Herzinsuffizienz. Durch $PGI_2$ wird die Kaliumsekretion erhöht, weshalb eine Hemmung der $PGI_2$ Produktion zu Hyperkaliämie führen kann, speziell bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizinez. $PGI_2$ ist ebenso ein potenter Vasodilatator, der für die Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung bei

verringertem Zirkulationsvolumen sorgt. In solchen Fällen kann eine Hemmung des $PGI_2$ zu akutem Nierenversagen führen.

#### 4.3.5 Cyclooxygenase-2 und Genitalsystem

Aus Studien geht hervor, dass COX-2, induziert durch luteinisierendes Hormon in präovulatorischen Follikeln wesentlich zur Stabilisation des Cumulus-oophorus während der Ovulation beiträgt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass COX-2 während einer frühen Phase der Schwangerschaft im Uterusepithel exprimiert wird und möglicherweise an der Implantation des Ovums, der Angiogenese zur Ausbildung der Plazenta und der Einleitung der Geburt beteiligt ist. In einer aktuellen präklinischen Studie an Ratten wird aufgrund der geschilderten Zusammenhänge sogar die Möglichkeit des Einsatzes von COX-2 Inhibitoren zur poskoitalen nicht-hormonellen Kontrazeption diskutiert.
Vor Kurzem konnte aufgeklärt werden, dass die während der Schwangerschaft erhöhte Prostaglandinproduktion im menschlichem Myometrium und innerhalb der Eihäute auf eine verstärkte Expression der COX-2 zurückzuführen ist. Ferner scheint sich herauszukristallisieren, dass COX-2 die entscheidendere Isoform der Cyclooxygenase bei Verschluss des Ductus arteriosus ist, weshalb nahe des Entbindungstermins keine COX-2 Inhibitoren eingenommen werden sollten, da sich das Auftreten eines offenen Ductus arteriosus nach der Geburt erhöhen kann.

#### 4.3.6 Cyclooxygenase-2 und Kreislaufsystem

COX-2 wurde im Endothelium nachgewiesen. Man vermutet, dass sie dort vasoprotektive und antiatherogene Funktionen erfüllt, durch die Wirkung des Hauptproduktes Prostazyklin ($PGI_2$). Prostazyklin ist ein potenter Hemmer der Plättchenaggregation, Aktivierung und Adhäsion von Leukozyten sowie der Akkumulation von Cholesterol in vaskularen Zellen. Dennoch ist die tatsächliche Funktion der COX-2 bei Arteriosklerose nicht vollständig bekannt. Es wäre denkbar, dass eine Hemmung der COX-2 Aktivität zu einer ungünstigen Beeinflussung des Gleichgewichtes zwischen Thromboxan und Prostazyklin führt, da hierbei die Synthese des vasoprotektiven Prostazyklins in den Endothelzellen gehemmt würde.
Bemerkenswert ist eine im Jahr 2003, an älteren männlichen Patienten durchgeführte Studie, bei der eine Verbesserung der endothelabhängige Vasodilatation sowie eine signifikante Erniedrigung der Konzentration des C-reaktiven Proteins und des oxidierten LDLs durch die Einnahme des selektiven COX-2 Inhibitors Celecoxib festgestellt werden konnte[13)].

### 4.4 Selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase-2

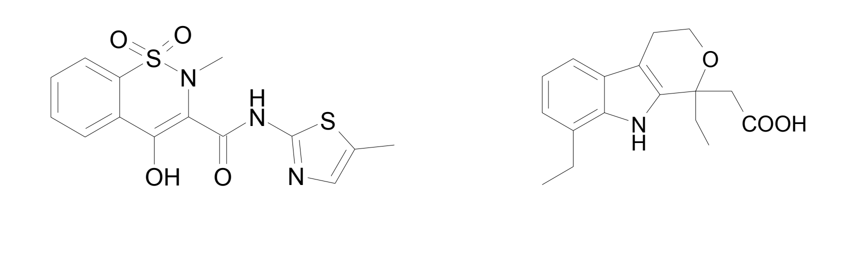
Seit einiger Zeit stehen neben den traditionellen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen die Klasse der selektiven COX-2 Hemmer, kurz Coxibe, zur Verfügung. Sie stellen eine logische Weiterentwicklung der nichtsteroidalen antipyretischen Analgetika dar und wurden aufgrund molekularbiologischer Erkenntnisse mit dem Ziel entwickelt, selektiv ein Isomer der Cyclooxygenase, die Cyclooxygenase-2 zu hemmen. In Folge dieser Entwicklung können heute

Cyclooxygenasehemmer in drei Gruppen eingeteilt werden, Aspirin, traditionelle NSAR und die Untergruppe der Coxibe. Da in der vorliegenden Arbeit die Gruppe der Coxibe interessiert und inzwischen über 500 COX-2 Inhibitoren beschrieben wurden folgt eine kurze Übersicht über die Strukturenklassen dieser heterogenen Substanzgruppe mit Substanzbeispielen der jeweiligen Gruppen zur besseren Veranschaulichung.

### 4.4.1 Strukturklassen

Die selektiv, die COX-2 hemmenden Substanzen können nach strukturellen Eigenschaften eingeteilt werden in Diaryl- oder Aryl-Heteroaryl-Ether und -Thioether, Carbozyklen und Heterozyklen mit vicinaler Arylsubstitution, Diaryl- und Aryl/Heteroaryl-Ketone, Verbindungen mit antioxidativer Komponente sowie strukturell abgewandelte klassische NSAIDs und sonstige Verbindungen.

#### 4.4.1.1 Strukturell abgewandelte klassische NSAIDs und sonstige Verbindungen




Meloxicam Etodolac

#### 4.4.1.2 Verbindungen mit antioxidativer Komponente

S-2474

#### 4.4.1.3 Diaryl-, Aryl- und Heteroaryl-Ketone

RS-57067

4.4.1.4 Diaryl- oder Arylheteroaryl-Ether und -Thioether

Nimesulid

4.4.1.5 Carbozyklen und Heterozyklen mit vicinaler Aryl-Substitution

Celecoxib Rofecoxib Valdecoxib Parecoxib

4.4.1.6 Strukturwirkungsbeziehung der Carbozyklen und Heterozyklen mit vicinaler Arylsubstitution

Klinischen erwies sich bisher die Gruppe der Carbozyklen und Heterozyklen mit vicinaler Arylsubstitution als am erfolgreichsten. Diese Verbindungen zeichnen sich durch einen zentralen Ring aus, der zwei vicinal angeordnete Aromaten trägt. Hierbei wird die Substitution eines Aromaten mit einer Methansulfonyl- oder Sulfonamid-Gruppe in Position 4 als essentiell für die COX-2-Selektivität angesehen. Ein Austausch der Methansulfonamid- gegen eine Sulfonamidfunktion würde die COX-2-Selektivität verringern, jedoch die orale Bioverfügbarkeit erhöhen. Bei vielen Verbindungen dieser Substanzklasse trägt der zweite Phenylring einen Flur- oder Chlorsubstituenten. Für die Wirksamkeit von großer Bedeutung ist die Art und die Substitution des zentralen Carbo- oder Heterozyklus. Im weiteren Verlauf soll aus dieser Substanzklasse der, 1998 von U.S. Food and Drug Administration als erster zugelassener COX-2 Inhibitor, Celecoxib näher beschrieben werden.

4.4.2 Der Wirkstoff Celecoxib und seine pharmakologischen Eigenschaften

Entscheidend für Wirkung und Nebenwirkungen sind die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eines Wirkstoffes. Die Substanz Celecoxib ist erhältlich als Fertigarzneimittel unter dem Namen Celebrex® 100 mg Hartkapseln oder Celebrex® 200 mg Hartkapseln. In Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktive Arthrosen) oder chronischer

Polyarthritis (rheumatoide Arthritis). In den Vereinigten Staaten sind zusätzlich bereits die Indikationsgebiete, Schmerz und begleitende Therapiemaßnahme bei familiärer adenomatöser Polyposis gesichert. Weitere Indikationsgebiete werden untersucht und mit den Behörden diskutiert. Darreichungsform ist eine Hartkapseln mit 100 mg oder 200 mg des Wirkstoffes. Die Dosierung wird bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankung und chronischer Polyarthritis mit 200 bis 400 mg pro Tag aufgeteilt auf zwei Einzeldosen angegeben.

#### 4.4.2.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Celecoxib ist oral wirksam und hemmt innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereiches von 200 bis 400 mg pro Tag selektiv die Cyclooxygenase-2. Aus Dosisfindungsstudien geht hervor, dass Celecoxib in einer Dosierung von zweimal täglich 600 mg, verglichen mit Placebo keine Wirkung auf die kollagen- oder arachidonat-induzierte Thrombozytenaggregation und die Blutungszeit hat. Die analgetische und antiinflammatorische Wirkung von Celecoxib ist ähnlich der von vergleichbaren NSAIDs. Die Substanz verursachte geringere gastrointestinale Schädigungen als vergleichbare NSAIDs bei Probanden mit einer normalen Mukosa. Bei älteren Probanden zeigte Celecoxib in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich geringe, aber ähnliche Auswirkungen auf die renale Hämodynamik wie Naproxen 500 mg zweimal pro Tag.

#### 4.4.2.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Innerhalb des therapeutischen Dosierungsbereiches besitzt Celecoxib dosis- und zeitunabhängige pharmakokinetische Eigenschaften. Die orale *Resorption* des Arzneimittels ist gut. Aufgrund des Fehlens einer injizierbaren Form von Celecoxib, wegen der hohen Lipophilie des Arzneistoffes konnte die absolute Bioverfügbarkeit nicht ermittelt werden. Die *relative Bioverfügbarkeit* nach oraler Gabe liegt bei 99 %. Beim Menschen beträgt das Verteilungsvolumen im Steady-State 455 $\pm$ 166l (5,7 bis 7,1l/kg). Im Vergleich mit anderen NSAIDs ist das Verteilungsvolumen höher als erwartet, was wahrscheinlich auf die hohe Lipophilie von Celecoxib zurückzuführen ist. Die Substanz ist *in vitro* zu 97 % an *Plasmaproteine gebunden*, wobei die Bindung in einem Konzentrationsbereich von 0,1 - 10μg/ml unabhängig von der Arzneistoffkonzentration ist. *Ex vivo* ist Celecoxib zu 97,4 $\pm$ 0,1 %, unabhängig von einer bis zum 400-fachen erhöhten Arzneistoffkonzentration im Plasma. *In vitro* Experimente zeigten, dass Celecoxib beim Menschen an Albumin und $\alpha_1$-saures-Glycoprotein gebunden ist. Hierbei blieb der an Albumin gebundene Anteil über einen Konzentrationsbereich von 0,1 – 10 μg/ml konstant, wohingegen der an $\alpha_1$-saures-Glycoprotein gebundene Anteil eine Sättigung der Bindungsstellen im Bereich von 1-3 μg/ml zeigte[64)].

Die mittlere *Halbwertszeit* von Celecoxib beträgt 11,2 Stunden. Die maximale *Plasmakonzentration* beträgt nach einer Einzeldosis von 200 mg Celecoxib 705μg/l (1,85 μmol/l) und wird nach 2,8 Stunden erreicht. Sie ist bei älteren Frauen um etwa 100 % erhöht. Im therapeutischen Dosierungsbereich steigen die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, die *Area Under the Curve* (AUC) und die maximale Plasmakonzentration linear an. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden nach fünf Behandlungstagen erreicht. Die interindividuelle Variabilität der Wirkstoffexposition variiert um das 10-

fache. Die *Metabolisierung* von Celecoxib wird in einer Phase-I Reaktion hauptsächlich über CYP2C9 an der Methylgruppe hydroxyliert, die Hydroxymethylgruppe weiter oxidiert zur Carboxylsäure und danach in einer Phase-II Reaktion mit Glucuronsäure konjugiert. Der Carboxylsäure-Metabolit macht 19 % der mit dem Urin und 54 % der mit den Faezes ausgeschiedenen Menge aus. Die Metaboliten von Celecoxib sind pharmakologisch nicht aktiv. Weniger als 1 % des Wirkstoffes werden unverändert über den Urin und 2,6 % über die Faezes *eliminiert*. Nach Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Celecoxib werden 27 % der verabreichten Arzneistoffmenge im Urin und 58 % in den Faezes gefunden.

Abb. 02: Metabolisierung von Celecoxib

### 4.4.3 Anwendungsgebiete von Celecoxib

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Celecoxib bei Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis wurde in zahlreichen klinischen Studien sowie Langzeitstudien belegt. Die Aussagekraft des Großteils der Studien ist aufgrund eines randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Aufbaus, protokollgerechter sowie qualitativ guter Durchführung und relevanter Ergebnisse medizinisch von Bedeutung. Die Wirkung von Celecoxib ist vergleichbar mit der traditioneller NSAIDs und ist der von Placebo signifikant überlegen. Celecoxib zeichnet sich durch gute gastrointestinale Verträglichkeit aus und ist hierbei den herkömmlichen NSAIDs überlegen. Die Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen ist ähnlich wie bei Placebo. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Celecoxib wurde in allen klinischen Studien zur Zulassung geprüft und bewertet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen mit Celecoxib geringer als bei den Vergleichspräparaten Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen war. Anhand der entsprechenden klinischen Studien wird Celecoxib bislang zur Behandlung der im Folgenden beschriebenen Erkrankungen eingesetzt.

#### 4.4.3.1 Wirksamkeit von Celecoxib bei Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) ist eine Diarthrose, klinisch durch Schmerzen und funktionelle Einschränkung, radiologisch durch Osteophyten und Gelenkspaltverschmälerung sowie histologisch durch Veränderung der Integrität des Knorpelgewebes und des subchondralen Knochen gekennzeichnet. Obwohl die Äthiologie der Krankheit bisher nicht vollständig geklärt werden konnte ist bekannt, dass biomechanische Einflüsse auf das Zielorgan, das Knorpelgewebe zusammen mit Risikofaktoren, wie Alter, Gewicht und Beruf eine entscheidende Rolle spielen. Es ist die am Weitesten verbreitete Gelenkerkrankung, deren ökonomische Bedeutung in, durch die Erkrankung bedingte Arbeitsausfälle und den Therapiekosten liegt. Da es bisher keine Möglichkeit gibt der Erkrankung vorzubeugen oder deren Ursache zu therapieren fokussiert sich die Behandlung momentan auf eine Therapie der Schmerzen und Verbesserung der Gelenksfunktionen. Seit der Markteinführung von Celecoxib steht hierzu ein selektiver COX-2 Hemmer zur Verfügung.

Bei Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Celecoxib 100 bis 200 mg zweimal täglich bei Osteoarthritis wurden Naproxen 500 mg zweimal täglich oder Diclofenac in einer retard Formulierung als Vergleichpräparate verwendet. Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte anhand der Einschätzung der Schmerzen der Patienten mit Hilfe des ‚Visual Analogue Scale', der Einschätzung des Gesamtzustandes der Patienten durch den ‚Likert Scale' und den WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Osteoarthritis Index. Hierbei stellt der WOMAC Index ein validiertes Mittel zur Bewertung der Schmerzen, Gelenkssteifigkeit und der physikalischen Funktion als getrennte Komponenten sowie zur Gesamtbewertung der Komponenten, Bewertung des funktionellen Status bei Osteoarthritis des Knies und der Hüfte dar. Die Unterschiede zwischen den Substanzen wurden darüber hinaus mit Hilfe des Fragebogens der American Pain Society ausgewertet.

#### 4.4.3.2 Wirksamkeit von Celecoxib bei rheumatoide Arthritis

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch systemische entzündliche Erkrankung unbekannter Äthiologie die primär Synovialgewebe betrifft. RA verkürzt die Lebenszeit und hat in den meisten Fällen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Das Synovialgewebe unterliegt einer unkontrollierten Proliferation was sich in exzessiver Flüssigkeitsproduktion, Abtragung des umgebenden Knochengewebes sowie einer Schädigung der Sehnen und Bänder äußert. Vor allen Dingen bei rechtzeitiger Erkennung stehen heute eine Reihe von Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren zur Verfügung.

In diesem Indikationsgebiet wurde als Vergleichssubstanz Naproxen in einer Dosierung von täglich zweimal 500 mg verwendet. Die Studien zu rheumatoider Arthritis unterscheiden sich zu denen der Osteoarthritis hinsichtlich der Dosierung. Celecoxib wurde hier in Tagesdosen von zweimal 100, 200 und 400 mg gestestet. Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology Responder Index, ACR-20.

#### 4.4.3.3 Wirksamkeit von Celecoxib bei familiäre adenomatöse Polyposis

Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist durch die Entwicklung Hunderter bis Tausender adenomatöser Polypen im Dickdarm in relativ jungen Jahren gekennzeichnet. Angaben zur Häufigkeit dieser Erkrankung schwanken stark (1 von 6850 bis 1 von 31250). Die Krankheit, welche autosomal dominant mit lückenhafter Penetranz vererbt wird, wurde auf dem APC (adenomatöse Polyposis Coli) Gen des langen Armes des Chromosoms 5 (5q21) lokalisiert. APC ist ein Tumorsupressorgen, das entscheidend das Wachstum intestinaler Epithelzellen reguliert. Patienten mit dem familiären Syndrom vererben eine Mutation im dieses Gens. Die Adenome treten in der Frühen Hälfte der zweiten Lebensdekade auf, Symptome treten erst in zehn bis zwanzig Jahre später auf. Bisher ist die Methode erster Wahl eine komplette Kolektomie.

Wie bereits in Kapitel 4.3.2 „Cyclooxygenase-2 und Neubildungen“ angedeutet werden vielen prä-malignen Läsionen und in epithelialen Karzinomen erhöhte COX-2 Spiegel gefunden. Bei vorliegen der oben beschriebenen Erkrankung wird in den Polypen mit mutiertem APC Gen COX-2 überexprimiert, unbehandelt führt dies unweigerlich zu einem Kolonkarzinom. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass die Wirkungsmechanismen von Celecoxib bei dieser Erkrankung zum Zelltod führen und möglicherweise im Zusammenhang mit Apoptoseinduktion und Angiogenesehemmung stehen.

Celecoxib wurde erst kürzlich zur ergänzenden Behandlung dieser Erkrankung zugelassen, da eine Reduktion der Polypenzahl sowie deren Größe mit zweimal täglich 400 mg dieses Wirkstoffes in einer doppel-blinden, randomisierten, Placebo kontrollierten Studie gezeigt werden konnte. Nach sechsmonatiger Behandlung betrug die Reduktion der Polypenzahl 28 % mit Celecoxib und 5 % mit Placebo.

# II Literaturteil

Allgemein kann die Substanz Celecoxib und deren Einsatz in den zugelassenen Indikationsgebieten rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis als wissenschaftlich ausreichend untersucht betrachtet werden. Im klinischen Alltag ergeben sich jedoch häufig Fragestellungen, die nicht oder nur unzureichend mit Hilfe der bereits vorhandenen seriösen Fachliteratur beantwortet werden können. Bei nahezu allen Arzneimitteln ist die Datenlage zur Anwendung bei älteren und speziell bei älteren multimorbiden Patienten unzureichend. Ein Gesichtspunkt hierfür ist sicherlich, dass im Rahmen einer Arzneimittelzulassung nicht verpflichtend Daten dieser speziellen Bevölkerungsgruppen gefordert werden. Die Forderung nach diesen Daten wäre aber auch mit großen Schwierigkeiten verbunden, da ein Patientenkollektiv 65 jähriger oder älterer und unter Umständen multimorbider Patienten in Studien nur sehr schwer zugänglich ist. Dies würde wiederum den Prozess der allgemeinen Verfügbarkeit eines neuen Medikamentes verzögern, wodurch Betroffene länger auf verbesserte Therapiemöglichkeiten warten müssten.
Um heute die Ziele einer klinischen Studie (siehe Anhang 1: Studienprotokoll) sinnvoll und präzise zu formulieren ist eine genaue Kenntnis bereits belegter und bekannter Sachzusammenhänge des jeweiligen Gebietes essentiell. In den beiden folgenden Teilen der Arbeit (II. Literaturteil und III. Klinische Studie) soll daher der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand der Anwendung von Celecoxib bei älteren Patienten ermittelt, der praktische klinische Nutzen der vorliegenden Erkenntnisse bewertet und durch gezielte Datenermittlung in einem Bereichen, in dem bisher kaum Kenntnisse vorliegen ergänzt werden. Zusammenfassend soll anhand dieser Arbeit die Anwendung von Celecoxib bei älteren und bei älteren multimorbiden Patienten klinisch und pharmakologisch bewertet werden.

## 1 Material und Methoden

Für eine systematische Vorgehensweise wurde daher in dieser Arbeit eine angemessene Literatursuche durchgeführt. Da heute alleine in der Primärliteratur zahlreiche Publikationen unterschiedlichster Qualität zu einem Thema aufgefunden werden, wurde hier zuerst eine Methode zur Erfassung der themenbezogenen Literatur in geeignetem Umfang und angemessener Präzision entwickelt. Für den Erhalt einer angemessenen Datenbasis wurde mit dem Ziel gearbeitet, eine valide Suche zu starten, um einen möglichst umfassenden und vorläufig wertungsfreien Kenntnisstand zu erreichen. Allerdings ist eine ‚validierte' Literaturrecherche als solche nicht möglich, weshalb im Folgenden die Findung der letztlich verwendeten Methode, die den genannten Ansprüchen am nächsten kommt, beschrieben wird.

### 1.1 <u>Systematik der Literatursuche</u>

Um eine systematische Suche durchzuführen wurde das nachfolgende Schema erstellt und bei der hier durchgeführten Literatursuche danach vorgegangen.

1. Schritt: Definition der Fragestellung: “ Was genau möchte man wissen?”

2. Schritt: Festsetzung des genauen Umfangs und Gründlichkeit der Fragestellung: “Wie detailliert möchte man etwas wissen?”
3. Schritt: Auswahl einer geeigneten Datenbank
4. Schritt: Auswahl der geeigneten Suchstrategie in MEDLINE durch Kenntnis spezifischer Recherchemöglichkeiten
5. Schritt: Ermittlung der geeigneten Suchbegriffe mit Hilfe des MeSH Translation Table
6. Schritt: Verbindung der Suchbegriffe mit den geeigneten Booleanschen Operatoren (AND, OR, NOT, NEAR, WITH,…)
7. Schritt: Modifikation der Suchbegriffe anhand empirische Suchen und Vergleich der Suchergebnisse
8. Schritt: Weitere Einschränkung des Ergebnisses durch Restriktive Kommandos, falls das Suchergebnis zu umfangreich ist (Beschränkung der Publikationsdaten, der Sprache etc.)
9. Schritt: Überprüfung des Suchergebnis anhand der Titel und der Abstracts
10. Schritt: Erstellung einer Sicherungskopie des Suchergebnisses und Beschaffung der entsprechenden Literaturstellen

## 1.2 Datenbanken

Es gibt mittlerweile zahlreiche seriöse wissenschaftlich Datenbanken, die für diese Suche berücksichtigt werden müssten, um möglichst präzise alle, das Thema betreffenden Ergebnisse zu erzielen. Nachdem die verschiedenen Datenbanken aber nach unterschiedlichen Mustern und Kriterien unter Verwendung unterschiedlicher Thesauri programmiert sind, gibt es weder die Möglichkeit in allen relevanten Datenbanken zu suchen noch kann in den einzelnen Datenbanken die selbe Suche, d.h. ein gleich wirksamer Suchbefehl, ausgeführt werden, was wiederum einen Vergleich der Ergebnisse nicht zulässt. Ferner gäbe es, selbst wenn vorheriges gelänge noch kein Mittel übereinstimmende Treffer zu eliminieren.
Um auf das Angebot mehrer Datenbanken zurückzugreifen besteht die Möglichkeit der Nutzung eines ‚Hosts’ oder sogenannter ‚Superbases’. Ein Host bietet die Möglichkeit der gleichzeitigen Suche in mehre Datenbanken, wobei aber der Host selbst eine eigene Sprach für Suchbefehle besitzt, die sich nicht unbedingt gleich auf die jeweils durchsuchten Datenbanken auswirkt. Dennoch bietet z.B. der Host OVID die Möglichkeit einer gleichzeitigen Suche in ein bis fünf verschiedenen Datenbanken, als ob es eine wäre. Die Einschränkung der Suche in maximal fünf verschiedenen Datenbanken ist nötig um eine Suche effizient durchführen zu können. DIMDI, das deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information, ein Datenbankanbieter, der dem deutschen Gesundheitsministerium unterstellt ist, bietet sogar die Möglichkeit in sogenannten ‚Superbase Groups’ zu suchen. Dies sind, für ein Fachgebiet vordefinierte Gruppen von verschiedenen Datenbanken, welche die entsprechende Literatur des jeweiligen Fachgebietes enthalten. Für das Gebiet der Alterswissenschaften wäre dies die Superbase XGERON, welche die Datenbanken EMBASE, EMBASE ALERT, FORIS, HEALTHSTAR, HECLINET, GEROLIT, ISTPB, ISTP/ISSHP, MEDLINE, OLDMEDLINE, PSYCINFO, PSYNDEX, PSYNDEXalert, SOCIAL SCISEARCH, SOCIOLOGICAL ABSTRACTS, SOLIS und SOMED enthält. Einziger Nachteil dieses Anbieters, der 130 verschiedene Datenbanken bereitstellt

sind die Nutzungskosten, weshalb auch im Rahmen dieser Arbeit nicht auf diesen Anbieter zurückgegriffen wird.
Ebenso gibt es die Möglichkeit in spezialisierten Datenbanken zu suchen, die für spezielle Teilgebiete der Medizin entwickelt wurden. GEROLIT beispielsweise enthält Nachweise der internationalen Literatur zur Alters-Soziologie, Alters-Psychologie, Alterssozialpolitik, Demographie, Altersmedizin (Geriatrie und Gerontopsychiatrie), Pflegewissenschaft, Altenarbeit, Altenhilfe und Altenpflege sowie relevante Literatur aus Politik, Rechtswissenschaft und Pädagogik. Quellen dieser Literaturdatenbank sind internationale Zeitschriften, Bücher und graue Literatur (60 % deutschsprachig). Suchbar sind in dieser entgelt- und lizenzfreien Datenbank bibliographische Angaben und Deskriptoren.
Dennoch sind mit jeder Art der Suche gewisse Einschränkungen verbunden, so dass die Auswahl der Datenbank, des Hosts oder der Superbase in Abhängigkeit von der Fragestellung, der verfolgten Ziele und der zur Verfügung stehenden Mittel individuell getroffen werden sollte.

### 1.3 Auswahl der Datenbank

Die Fragestellung dieser Arbeit implementiert die Suche in Datenbanken welche medizinische Literatur und Literatur zu den ‚Life Sciences' bereitstellen. Theoretisch kann eine spezialisierten Datenbank als Datengrundlage dienen. Es sollte aber bedacht werden, dass das Ziel dieser Recherche der Erhalt eines möglichst umfassenden und unabhängigen Ergebnisses ist. Wird die Suche in einer spezifischen Datenbank durchgeführt unterliegt die, in der Datenbank bereitstehende Literatur bereits einer ‚Auswahl-Bias', da verschiedene Referenten auswählen mussten, welche Artikel in die betreffende Datenbank aufgenommen werden und welche nicht. Hinzu kommt eine ‚Keyword-Bias, da die aufgenommenen Literaturstellen von den verschiedenen Referenten anhand von Schlüsselwörtern klassifiziert und in die Datenbank eingefügt werden. Somit sind bei Verwendung einer spezialisierten Datenbank bereits die Kriterien ‚umfassend' und ‚unanhängig' stark eingeschränkt, was zum Ausschluss dieser Möglichkeit führt.
Ebenso entscheiden Referenten in anderen Datenbanken über die den Literaturstellen zugeordnete Schlüsselbegriffe, unter denen die Literaturstellen wiedergefunden werden können. D.h. die Keyword-Bias taucht auch bei anderen Datenbanken auf und ist spätestens bei der Suche in zwei verschiedenen Datenbanken unter Verwendung der selben Schlüsselbegriffen nicht zu vernachlässigen. Wodurch sich Suchen selbst in nur zwei verschiedenen Datenbanken nicht korrekt vergleichen lassen.
Bei der Wahl der Datenbank kann aber davon ausgehen, dass je größer die Datenbank ist, um so mehr Referenten nach gewissen Regeln mehr oder weniger subjektiv über die Klassifizierung der Literatur entscheiden und je größer die Zahl der Referenten, desto geringer fällt der subjektiv klassifizierte Literaturanteil bei einer Suche anhand von Schlüsselwörtern ins Gewicht. Dies legt den Schluss nahe die Suche in einer einzigen, möglichst umfangreichen, bewehrten, medizinischen Datenbank durchzuführen. Hierzu böten sich exemplarisch MEDLINE und EMBASE an. Hierbei gilt es lediglich zu bedenken, dass es sich bei EMBASE um eine eher europäisch geprägte, kostenpflichtige Datenbank handelt, wohingegen zur amerikanisch geprägten MEDLINE kostenloser Zugang für Jedermann besteht.

Besteht dennoch die Möglichkeit der Nutzung beider Datenbanken sollte davon Gebrauch gemacht werden, da dies sicher zu einem unabhängigeren Ergebnis führt, als das bei der Suche in einer der beiden Datenbanken der Fall sein kann.
Aus den oben aufgeführten zusammenhängen und Gründen geht hervor, weshalb in der vorliegenden Arbeit eine Suche in PubMed's MEDLINE gestartet wurde.

## 1.4 PubMed's MEDLINE

PubMed, zugänglich über NCBI (National Center for Biotechnology Information), welches die National Library of Medicine und die National Institutes of Health enthält, ist ein auf Text basierendes Informationsgewinnungssystem für Datenbanken. Neben MEDLINE/PubMed sind weitere, spezielle Datenbanken, wie ‚Protein', ‚Nucleotide' oder ‚Structure' über das Search-Menü der, über die NLM erreichbare Homepage von PubMed, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi zugänglich. MEDLINE/PubMed bietet Zugang zu bibliographischen Informationen sämtlicher Literaturstellen der biomedizinischen Literatur.
Grundlegende Informationen zu den Literaturstellen und für 75 % der Veröffentlichungen auch Abstract, englischsprachige Zusammenfassungen der Veröffentlichungen begrenzt auf maximal 400 Wörter, sind in MEDLINE/PubMed enthalten. Die Publikationen werden mit Hilfe eines bestimmten Vokabulars, MeSH (Medical Subject Headings) indexiert und in die Datenbank eingefügt. Die Suche in MEDLINE/PubMed ist für Jedermann kostenfrei und kann ohne Registrierung erfolgen.
MEDLINE (Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online) ist die umfangreichste medizinische Literaturdatenbank der Welt. Sie enthält indexierte Literaturstellen aus Zeitschriften der Fachbereiche Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie, Pflegewissenschaft, Tiermedizin, Gesundheitsversorgung und präklinische Forschung. Eine gesteigerte Abdeckung der biomedizinischen Wissenschaften begann 2000. Ende 2001 waren die meisten Literaturstellen, die vorher in speziellen anderen Datenbanken der NLM eingeordnet waren, in MEDLINE integriert. Der Großteil der in MEDLINE enthaltenen Veröffentlichungen stammen aus wissenschaftlichen Zeitschriften. Ein Beratungsausschuss von Experten, berufen von den National Institutes of Health (NIH), das Literature Selection Technical Review Committee (LSTRC) berät die Auswahl des Hauptteils der, in die Datenbank aufgenommenen Zeitschriften. MEDLINE enthält bibliographische Information und Abstracts von mehr als 4.600 in den Vereinigten Staaten und 70 weiteren Ländern veröffentlichten biomedizinischen Zeitschriften und über 12 Millionen Hinweise auf Zeitschriftenartikel der biomedizinischen Wissenschaft. Die Datenbank deckt den Zeitraum von 1966 bis heute ab.
Im Zeitraum von 1997 bis 2001 wurden nahezu 89 % der veröffentlichten Artikel in englischer Sprache publiziert, davon werden im Moment etwa 52 % in den Vereinigten Staaten veröffentlicht. Zur Systematisierung werden allen Literaturhinweisen in MEDLINE spezielle Begriffe und Publikationstypographien aus einem, zu diesem Zweck entwickelten Vokabular, dem MeSH Thesaurus zugeordnet.
Nach der Entscheidung die Suche in MEDLINE durchzuführen ist gilt es nun eine Suchstrategie zu finden, mit der eine umfangreiche und dennoch präzise Erfassung des aktuellen Kenntnisstandes der interessierenden Thematik best möglich erreicht wird.

### 1.4.1 Suchstrategien für MEDLINE

Das weiter oben bereits formulierte Ziel der Suche soll eine Erfassung des aktuellen, umfassenden und zugleich präzisen Kenntnisstandes zum Thema Substanz Celecoxib im Zusammenhang mit der Population der 65 Jahre oder älteren Menschen ermöglichen. Die als adäquat betrachtete Suchstrategie wurde durch Verwendung und Vergleich verschiedener Strategien ermittelt. Um das Vorgehen zur Ermittlung der geeigneten Strategie sollen im Folgenden kurz spezifische Möglichkeiten zur Recherche vorgestellt werden.

### 1.4.2 Keyword-Suche

Um einen ersten Eindruck des vorhandenen Datenvolumens zu erhalten ist der einfachste Weg, direkt in das Suchfeld von MEDLINE die Begriffe einzugeben, welche die betreffende Thematik am besten beschreiben. Hierbei können die verwendeten Begriffe logisch, mit Hilfe der so genannten Booleanschen-Operatoren verknüpft werden. Gibt der Anwender den Begriffen keine logische Ordnung werden diese automatisch mit dem AND-Operator verknüpft und eine Suche allen Begriffen, einzeln und zusammen auftretend wird gestartet.

### 1.4.3 Verwendung Booleanscher Operatoren

Booleanschen-Operatoren sind Verknüpfungswörter, wie AND, OR und NOT welche eine logische Beziehung zwischen den zu suchenden Begriffen herstellen. Die Eingabe muss in Großbuchstaben erfolgen wobei die Bearbeitung der Suchbegriffe in der verwendeten Datenbank von links nach rechts erfolgt. Diese Reihenfolge kann durch die Verwendung von Klammern verändert werden, wobei die Begriffe in Klammern zuerst als Einheit und dann innerhalb der Gesamtstrategie verarbeitet werden, z.B. „Celecoxib AND (aged, 80 and over OR aged)".

Bei einer Suche ist es hilfreich die Fragestellung zuerst in einzelne Komponenten zu zerlegen, um diese dann durch Booleansche-Operatoren zu verbinden. Zum besseren Verständnis der Auswirkung der Verwendung dieser Operatoren hier eine graphische Darstellung.

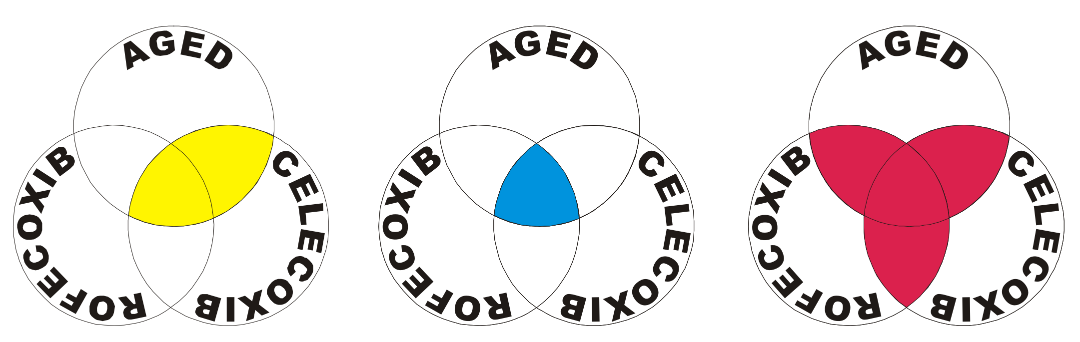



Abb. 03: Bedeutung der Booleanschen-Operatoren AND und OR

Der Suchbefehl „celecoxib AND aged“ wird in dieser Abbildung durch die gelb markierte Schnittmenge der beiden Kreisflächen des CELECOXIB-Kreises und des AGED-Kreises dargestellt. D.h. bei der Suchanfrage werden alle Literaturstellen gefunden, welche die Begriffe „celecoxib“ und „aged“ gleichzeitig enthalten. Der Befehl „celecoxib AND aged AND rofecoxib”, die blau gekennzeichnete Schnittmenge der aller drei Kreisflächen wird als Ergebnis alle Artikel enthalten in denen alle drei Suchbegriffe gleichzeitig vorkommen. Ebenso sind komplexere Kombinationen möglich, wie z.B. „(celecoxib AND aged) OR (celecoxib AND rofecoxib) OR (rofecoxib AND aged)” wobei das Suchergebnis, die rote Fläche, der Summe der drei Schnittmenge zwischen allen einzelnen Kreisflächen entspricht.

Obwohl diese Summe der Schnittmengen normalerweise die größte Menge relevanter Literaturstellen enthält können die übrigen Kreisflächen durchaus weitere interessante Artikel beinhalten, die bei Verwendung obiger Suchstrategie verloren gingen. Deshalb muss in jedem Fall die Verwendung restriktiverer Strategien wohl bedacht sein, indem man sich der Tatsache bewusst ist, dass mit einer solchen Strategie ein weniger breites Ergebnis erzielt werden kann. Die Verwendung mehr oder weniger restriktiver Strategien ist wiederum abhängig von den Bedürfnissen des Anwenders.

Mit dem NOT-Operator können definierte Aspekte von der Suche ausgeschlossen werden. Sollen beispielsweise Literaturstellen gefunden werden, in denen gleichzeitig die Begriffe ‚celecoxib’ und ‚aged’ vorkommen, aber nicht der Begriff ‚rofecoxib’ kann die Suchanfrage wie folgt gestaltet werden, „(celecoxib AND aged) NOT rofecoxib“. Bildhaft lässt sich dieser Suchbefehl als die grün markierte Schnittmenge der Kreisflächen des AGED- und des CELECOXIB-Kreises ohne der Teilfläche des ROFECOXIB-Kreises darstellen.

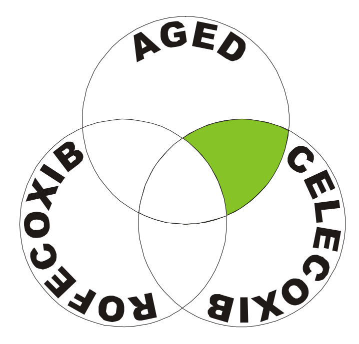



Abb. 04: Bedeutung der Booleanschen-Operator NOT

### 1.4.4 Der MeSH Thesaurus

Medical Subject Headings (MeSH) ist ein von der NLM entwickelter Thesaurus. Jedem Literaturhinweis werden MeSH-Begriffe zugeordnet, die den Inhalt der Veröffentlichung beschreiben. Diese Zuordnung wird von erfahrenen Wissenschaftsanalysten durchgeführt, von denen die Zeitschriftenartikel begutachtet und mit den präzisesten MeSH-Begriffen versehen werden, typischerweise sind dies zehn bis zwölf Begriffe. Die Verwendung dieses Thesaurus gewährleistet eine einheitliche Indexierung der Artikel, nach deren Thematik, unabhängig von Wortwahl und Sprache des Autors.

Veränderungen in der Medizin und der medizinischen Terminologie wird durch eine jährliche Aktualisierung des MeSH-Vokabulars, das momentan 19.000 Fachbegriffe umfasst Rechnung getragen.
Um die Suche nach den Veröffentlichungen zu vereinfachen werden 250.000 Schlüsselwörter bereitgestellt, um eine Suche mittels Schlüsselwörter durchführen zu können. Mit Hilfe dieser Begriffe, wird der Anwender zu den zutreffenden MeSH-Begriffe geführt, nach welchen die Suche erfolgt. Dies geschieht entweder durch einen Algorythmus, welcher Buchstabenkombinationen in Wörtern vergleicht, oder wenn möglich durch Übersetzung der Schlüsselwörter mittels eines Übersetzungsverzeichnisses.
Die Medical Subject Headings sind aus einer Reihe von Begriffen zusammengesetzt, welche die Bezeichnungen in einem hierarchischen Aufbau festsetzen, was eine Suche innerhalb der verschieden präzisen Ebenen ermöglicht. Innerhalb der hierarchischen Fachkategorien sind präzisere Begriffe neben Umfassenderen angeordnet. Dieser hierarchische Aufbau der Fachgebiete, kann als Ganzes angesehen werden, in Form des MeSH-Tree. Aus diesem ‚Entscheidungsbaum' können MeSH Begriffe aus verschiedenen ausgewählt oder überhaupt gefunden werden, um aus diesen Begriffen eine Suchstrategie aufzubauen. Die Auswahl des zutreffenden MeSH-Begriffes ist nicht einfach, da der normale MEDLINE-Nutzer den Thesaurus nicht beherrscht. Deshalb steht als Hilfe der so genannte MeSH-Browser zur Verfügung, mit dessen Hilfe schnell zutreffende MesH-Bezeichnungen und deren zugrundeliegende Hierarchie herauszufinden ist, in welcher der gesuchte Begriff eingegliedert wurde. Hierzu kann der interessierende Begriff in das Suchfeld des MeSH-Browser eingegeben werden und in allen Kategorien, oder mit Einschränkungen gesucht werden. Der Browser stellt eine Art online Vokabel Nachschlagehilfe dar und ist nicht mit einer Suchanfrage in MEDLINE oder anderen Datenbanken verbunden. Mit Hilfe dieses Nachschlagewerks können passende MeSH-Bezeichnungen gefunden werden, ohne Kenntnis der oft komplexen Regeln und des Vokabulars, wonach die Medical Subject Headings aufgebaut sind. MeSH-Tree und MeSH-Browser ist in MEDLINE/PubMed unter PubMed Services/MeSH database/MeSH oder direkt über http://www.nlm.nih.gov/mesh/2004/MBrowser.html zu finden.
Soll beispielsweise der Begriff ‚age' lokalisiert werden, kann dieser in das Suchfeld des Browsers eingegeben werden und eine Suche nach dem exakten MeSH-Begriff beginnt (‚Find Exact Term'). Eine Liste verwandter Bezeichnungen wird wie folg angezeigt.

***Please select a term from list:***
*Abortifacient Agents*
   *Contraceptive Agents, Postconception*
*Abortifacient Agents, Nonsteroidal*
   *Abortifacient Agents, Non-Steroidal*
*Abortifacient Agents, Steroidal*
*Adrenergic Agents*
   *Adrenergic Neuron Agents*
   *Adrenolytic Agents*
*Adrenergic Antagonists*
   *Adrenergic-Blocking Agents*
   *Antiadrenergic Agents*
*Adrenergic alpha-Antagonists*
   *alpha-Adrenergic Blocking Agents*
*Adrenergic beta-Antagonists*

*beta-Adrenergic Blocking Agents*
*Age Determination by Skeleton*
*Bone Age Measurement*
*Skeletal Age Measurement*
*Age Determination by Teeth*
*Age Distribution*
*Age Factors*
*Age Reporting*
*Age Groups*
*Age of Onset*
*Aged*
*Aged, 80 and over*
*Nonagenarians*
*Ageratina*
*Ageratina adenophora* etc.

Abb. 05: Liste mit MeSH-Begriffen bei der Suche nach dem exakten Term für ‚age'

Es fällt auf, dass ebenso, wie die tatsächlich gesuchten, auf das Alter bezogenen Begriffe, alle Bezeichnungen in denen das Fragment ‚age' vorkommt aufgelistet werden. Wählt man aus dieser Liste eine Bezeichnung, z.B. ‚aged' wird das komplette Verzeichnis des gewählten Begriffes sowie der dazugehörige Abschnitt des MeSH-Tree gezeigt.

**MeSH Descriptor Data**

| | |
|---|---|
| ***MeSH Heading*** | *Age Groups* |
| ***Tree Number*** | *M01.060* |
| ***Annotation*** | *not used for indexing or cataloging* |
| ***Scope Note*** | *Persons classified by age from birth ( INFANT, NEWBORN) to octogenarians and older ( AGED, 80 AND OVER).* |
| ***Previous Indexing*** | *specific age group (1966-1997)* |
| ***History Note*** | *98; use explode 1975-97* |
| ***Unique ID*** | *D009273* |

**MeSH Tree Structures**

*Persons [M01]*
*Age Groups [M01.060]*
*Adolescent [M01.060.057]*
*Adult [M01.060.116]*
*Aged [M01.060.116.100]*
*Middle Aged [M01.060.116.630]*
*Child [M01.060.406]*
*Infant [M01.060.703]*

Abb. 06: MeSH Descriptor Data und MeSH Tree Structures für den Begriff ‘age’

Wählt man hieraus die interessierende Altersgruppe ‚Aged' aus gelangt man zu der exakten Bezeichnung.

*Aged [M01.060.116.100]*

*Aged, 80 and over [M01.060.116.100.080]*

*Frail Elderly [M01.060.116.100.540]*

Abb. 07: MeSH Verzeichnisnummer für ‚aged' und vorhandene Unterverzeichnisse

Der zutreffende Begriff für die Suche in MEDLINE nach 65 Jahre alten oder älteren Personen wäre gemäß dieser Information 'Aged'.

Ob eine Suche anhand der MeSH-Vokabulars oder mit Schlüsselwörtern, so genannte Keywords erfolgt bleibt den Bedürfnissen und Fähigkeiten des Anwenders überlassen. Die für diese Arbeit verwendete Suchstrategie soll im Folgenden erörtert werden.

### 1.4.5 Verwendung von Search-Tags

Eine weitere Möglichkeit zur Präzisierung der Suchanfrage kann durch Verwendung so genannter Suchkennzeichen erreicht werden. Suchkennzeichen sind Abkürzungen, die in eckigen Klammern nach einem Freizeichen hinter den Suchbegriff eingegeben werden. Dadurch wird die Suche des jeweiligen Begriffes auf diverse Felder beschränkt, so kann beispielsweise ein Begriff durch die Kennzeichnung „[au]" als Autorname, mit „[pt]" als Publikationstypus, mit „[ta]" als Zeitschriftentitel, mit „[Substance Name]" als Substanzname oder mit „[Text Word]" als Textwort gesucht werden. Sollen z.B. alle Publikationen des Typus ‚Letter' ausgeschlossen werden kann eine Suchanfrage „(celecoxib AND aged) NOT letter [pt]" lauten.

Darüber hinaus gibt es einige weitere Möglichkeiten Suchanfragen nach den jeweiligen Bedürfnissen des Anwenders zu gestalten. Auf eine nähere Beschreibung der Möglichkeiten soll an dieser Stelle verzichtet werden, da diese Hilfsmittel sich für die vorliegende Arbeit als unrelevant erwiesen und daher nicht eingesetzt wurden. Bei näherem Interesse kann die Verwendung dieser Hilfsmittel in PubMed Help nachgelesen werden. Sie ist online unter http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/help/pmhelp.html einsehbar.

## 1.5 <u>Empirische Ermittlung des geeigneten Suchbefehls mit Hilfe des Keyword-Strategie</u>

Um den wissenschaftlichen Kenntnisstand der Verwendung des Wirkstoffes Celecoxib bei geriatrischen Patienten zu eruieren wurde eine Suchanfrage anhand von Schlüsselwörtern (Keywords) des betreffenden Themas unternommen. Als zutreffendste Schlüsselwörter wurden in einer ersten Suche der Name des Wirkstoffes, „celecoxib" und die betreffende Altersgruppe der 65 Jahre alten oder älteren Menschen, „elderly" verwendet.

| Suche vom 26.08.2004 | Verwendeter Suchbefehl | Übersetzung des Suchbefehls durch MEDLINE/PubMed Translation Table | Ergebnisse |
|---|---|---|---|
| 1 | celecoxib | "celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word] | 1.276 |
| 2 | "celecoxib"[Substance Name] | "celecoxib"[Substance Name] | 882 |
| 3 | celecoxib[Text Word] | celecoxib[Text Word] | 1.276 |
| 4 | elderly | "aged"[MeSH Terms] OR elderly[Text Word] | 1.387.496 |
| 5 | elderly[Text Word] | elderly[Text Word] | 95.954 |
| 6 | "aged"[MeSH Terms] | "aged"[MeSH Terms] | 1.371.796 |
| 7 | aged | "aged"[MeSH Terms] OR aged[Text Word] | 2.420.946 |
| 8 | age | age[All Fields] | 920.114 |
| 9 | aged AND age AND elderly | ("aged"[MeSH Terms] OR elderly[Text Word]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR aged[Text Word]) AND age[All Fields] | 273.886 |

Tabelle 01: Suchen 1 bis 9

Im PubMed Menü Details wird angezeigt, wie der eingegebene Suchbegriff durch den PubMed Translation Table übersetzt wird. Anhand dieser Angaben kann festgestellt werden, in welchen Kategorien das verwendete Schlüsselwort gesucht wird. Der Suchbegriff ‚celecoxib' wird, wenn keine weiteren Angaben im Suchbefehl enthalten sind automatisch als Textwort und als Substanzname gesucht. Die Anzahl der Ergebnisse dieser Suchanfrage ist identisch mit den Ergebnissen des präziseren Suchbegriffes „celecoxib [Text Word]". Daher ist anzunehmen, dass alle Treffer der Suche „celecoxib [Substance Name]" in den Suchanfragen 1 und 3 enthalten ist. Bei der hier durchzuführenden umfassenden Suche ist eine Einschränkung durch die Kennzeichnung von „celecoxib" als Substanzname unerwünscht. Daher soll in der abschließenden Suche der Begriff „celecoxib" bzw. dessen Übersetzung „"celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]" verwendet werden.

Verwendet man vergleichend „elderly" und „elderly [Texte Word]" als Suchbegriffe unterscheidet sich die Anzahl der gefundenen Literaturhinweise erheblich, da mit dem Suchbegriff „elderly" ebenso eine Suche nach dem MeSH-Begriff „aged" erfolgt. Interessanterweise scheint sich aber ein Großteil der Treffer der Suchbegriffe „elderly" und „aged [MeSH Terms]" zu überschneiden, da die Summe der Ergebnisse der Suchen 5 und 6 keineswegs die Trefferanzahl der Suche Nummer 4 ergibt, sondern die Trefferzahl aus Suche 4 überschreitet. Ob tatsächlich alle Ergebnisse der Suche 6 in Suche 4 enthalten sind, oder in wie fern sich diese unterscheiden kann leider bei dieser Trefferzahl nicht festgestellt werden, da hierfür kein Instrument zur Verfügung steht, das einen Vergleich der Ergebnisse zuließe. Ein Programm, mit dem solche Vergleiche durchgeführt werden könnten würde eine Beurteilung verschiedener Suchbefehle und der damit erlangten Ergebnisse erheblich verbessern bzw. bei sehr hohen Trefferzahlen überhaupt ermöglichen.

Die Ergebnisse der Suche 9 bestehen aus denen der Suchen 4, 7 und 8, wobei unbekannt ist welche Anzahl Ergebnisse aus den einzelnen Suchen in Suche 9 eingehen. Leider ist die Trefferzahl auch hier zu groß, um dies durch Vergleich festzustellen. Auch rechnerisch kann dies nicht ermittelt werden, da hierfür die Algorhytmen der MEDLINE/PubMed Suche verwendet werden müssten. An dieser Stelle kann nicht beurteilt werden, welcher dieser Suchbefehle besser den in dieser Arbeit gestellten Anforderungen eines unfassenden und dennoch zielgerichteten Ergebnisses entspricht.

Im Folgenden sollen deshalb die beiden Bestandteile der Suche, die Substanz Celecoxib und die Beschreibung der Altersgruppe verknüpft mit dem AND-Operator verwendet werden, um Literaturhinweise zu erhalten, in denen beide Themenbereiche gleichzeitig enthalten sind. Die Anzahl der Treffer wird bei Verknüpfung der Suchbefehle übersichtlicher, so dass eine Bewertung des Begriffes, welcher die Suche auf die spezielle Altersgruppe hin ausrichtet, anhand der erhaltenen Ergebnisse erfolgen kann. Celecoxib wird im weitere Verlauf immer als, Textwort oder Substanzname unter Verwendung des Suchbegriffes „celecoxib" gesucht, um alle Literaturstellen, die mit dieser Substanz in Verbindung gebracht werden können aufzufinden.

| Suche vom 27.08.2004 | Verwendeter Suchbefehl | Übersetzung des Suchbefehls durch MEDLINE/PubMed Translation Table | Ergebnisse |
|---|---|---|---|
| 10 | celecoxib AND aged | ("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR aged[Text Word]) | 275 |
| 11 | celecoxib AND age | ("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND age[All Fields] | 80 |
| 12 | celecoxib AND elderly | ("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR elderly[Text Word]) | 206 |
| 13 | celecoxib AND (aged OR age) | ("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND (("aged"[MeSH Terms] OR aged[Text Word]) OR age[All Fields]) | 309 |
| 14 | celecoxib AND (aged OR elderly) | ("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND (("aged"[MeSH Terms] OR aged[Text Word]) OR ("aged"[MeSH Terms] OR elderly[Text Word])) | 289 |
| 15 | celecoxib AND (age OR elderly) | ("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND (("aged"[MeSH Terms] OR elderly[Text Word]) OR age[All Fields]) | 249 |
| 16 | (celecoxib AND (aged OR age)) OR (Celecoxib AND (age OR elderly)) | (("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND (("aged"[MeSH Terms] OR aged[Text Word]) OR age[All Fields])) OR (("celecoxib"[Substance Name] OR Celecoxib[Text Word]) AND (age[All Fields] OR ("aged"[MeSH Terms] OR elderly[Text Word]))) | 322 |
| 17 | celecoxib AND (aged OR age OR elderly) | ("celecoxib"[Substance Name] OR celecoxib[Text Word]) AND (("aged"[MeSH Terms] OR aged[Text Word]) OR age[All Fields] OR ("aged"[MeSH Terms] OR elderly[Text Word])) | 322 |

Tabelle 02: Suchen 10 bis 17

Die Spezifikation der Altersgruppe erfolgt in den Suche 10 bis 16 mit Hilfe der Begriffe „aged", „age" und „elderly" durch eine AND-Verknüpfung mit dem Suchbegriff ‚celecoxib', um Literaturstellen zu finden, die beide Merkmale Aufweisen, Celecoxib als Wirkstoff und die Berücksichtigung der speziellen Altersgruppe. Die Reihenfolge der Begriffe zur Berücksichtigung der Altersklasse ist in den folgenden Suchen unerheblich. Eine Veränderung der Reihenfolge bei der Verknüpfung mit dem OR-Operator führt zu keiner Veränderung in den jeweiligen Suchergebnissen. Suche 10 stimmt mit Suche

11 in 44, Suche 10 mit Suche 12 in 192 und Suche 11 mit Suche 12 in 13 Literaturstellen überein. Anders dargestellt betragen die Schnittmengen der Suchen

$Suche10 \cap Suche11$ = 44

$Suche10 \cap Suche12$ = 192

$Suche11 \cap Suche12$ = 13

Die prozentuale Übereinstimmung der Summe der Ergebnisse aus den jeweiligen Suchen beträgt bei Suche 10 und 11 12,39 %, bei Suche 10 und 12 39,92 % und bei Suche 11 und 12 4,45 %.

| Kombination der Suchbefehle | Gesamtzahl der Ergebnisse beider Suchen | Anzahl der überein-stimmenden Ergebnisse | Übereinstimmung der Ergebnisse in % |
|---|---|---|---|
| $10 \cap 11$ | 355 | 44 | 12,39 |
| $10 \cap 12$ | 481 | 192 | 39,92 |
| $11 \cap 12$ | 286 | 13 | 4,45 |

Tabelle 03: Übereinstimmung der jeweiligen Suchergebnisse der Suchen 10, 11 und 12

Sinnvoll ist es die Suchbefehle, mit der geringsten Übereinstimmung zu kombinieren, um alle wichtigen Artikel, welche sich auf diese Altersgruppe beziehen zu erhalten. Interessant sind deshalb die Suchbefehle der Suchen 13 und 15. Der Vollständigkeit halber wird auch der Suchbefehl aus Suche 14 gestartet, um alle an dieser Stelle möglichen Kombinationen auszuführen. Hierbei ergeben sich folgende Übereinstimungen in den Ergebnissen der Suchen:

| Kombination der Suchbefehle | Gesamtzahl der Ergebnisse beider Suchen | Anzahl der überein-stimmenden Ergebnisse | Übereinstimmung der Ergebnisse in % |
|---|---|---|---|
| $13 \cap 14$ | 598 | 276 | 46,15 |
| $13 \cap 15$ | 558 | 236 | 42,29 |
| $14 \cap 15$ | 538 | 216 | 40,15 |

Tabelle 04: Übereinstimmung der jeweiligen Suchergebnisse der Suchen 13, 14 und 15

Wie anhand der obigen Auswertungen zu erwarten war ist die Übereinstimmung bei den Suchen 13 und 14 am größten. Offensichtlich hängt die Diskrepanz der Ergebnisse maßgeblich von der zusätzlichen Verwendung des Begriffes „age“ im Suchbefehl ab, da die Anzahl der Ergebnisse am stärksten durch die Verwendung dieses Begriffes beeinflusst wird. Entscheidend ist nun die Relevanz der Ergebnisse aus den Suchen 13 und 15. Um dies zu beurteilen wurden die Unterschiede in den Ergebnissen dieser beiden Suchen herausgearbeitet. Dreizehn Artikel werden mit dem Suchbefehl aus Suche 15, „celecoxib AND (age OR elderly)” gefunden, die nicht in Suche 13 „celecoxib AND (aged OR age)“ enthalten sind. Dagegen werden in Suche 13 dreiundsiebzig Artikel gefunden, die nicht im Ergebnis von Suche 15 enthalten sind. Ein weitaus vollständigeres Ergebnis wird durch Verwendung des Suchbefehls der Suche 13 erzielt, was aus der großen Diskrepanz in der Anzahl der gefundenen Literaturstellen hervorgeht. Da es sich um 73 von 309 (23,62 %) Literaturstellen handelt müssen diese 73 Artikel auch qualitativ von Interesse sein, so dass der Suchbefehl, der den Anforderungen dieser Arbeit entspricht „celecoxib AND (aged OR age)“ ist.

Darüber hinaus soll im Folgenden durch Vergleich der, nach Publikationsdatum sortierten Suchergebnisse geprüft werden, ob eine Kombination der Suchbefehle aus den Suchen 13 und 15

komplett alle Literaturhinweise der einzelnen Suche 13 und 15 enthält, oder ob Überschneidungen bestehen. Hierzu kann der Suchbefehl auf zwei verschiedene Arten, wie in den Suchen 16 und 17 in Tabelle 2 aufgeführt kombiniert werden. Beide Anfragen führen zu identischen Ergebnissen und enthalten somit jeweils vollständig die Ergebnisse der Suchen 13 und 15. Nun stellt sich die Frage, ob mehr Wert auf ein breiteres Suchergebnis oder auf die Tauglichkeit der Ergebnisse gelegt werden soll. Somit sollen nun die Artikel aus den jeweils, in den Suchen 13 und 15 nicht enthaltenen Literaturstellen anhand deren Abstracts auf Erfassung der zu bearbeitenden Thematik geprüft werden. Eine Liste mit den dreizehn in Suche 15 und nicht in Suche 13 enthaltenen sowie den dreiundsiebzig in Suche 13 und nicht in Suche 15 enthaltenen Literaturstellen und deren Bewertung liegt im Anhang (Anhang 00: Unterschiede der Suchen 13 und 15) bei. Die Kriterien zur Beurteilung, wie genau die Thematik Celecoxib und ältere Patienten erfasst sind wurden vor Sichtung der Abstracts festgelegt und lauten wie folgt.

Bezug zur Gruppe der älteren Menschen:
□ Kein □ Ein Aspekt unter mehreren □ Ausschließlich

Bezug zum Wirkstoff Celecoxib:
□ Kein □ Ein Aspekt unter mehreren □ Ausschließlich

In der Gruppe der älteren Menschen war das Kriterien ‚Kein', erfüllt, wenn das Patientenalter wird im Abstract nicht erwähnt wird, ‚Ein Aspekt unter mehreren' war erfüllt, wenn der Aspekt ältere Patienten in einer erkennbaren Form im Abstract erwähnt wird, das Kriterium ‚Ausschließlich' war erfüllt, falls sich der Abstract ausschließlich auf Patienten/Probanden bezieht, die 65 Jahre oder älter sind. Für den Bezug auf Celecoxib wurde das Kriterium ‚Kein' erfüllt, falls Celecoxib wird im Abstract nicht erwähnt wird, ‚Ein Aspekt unter mehreren' war erfüllt, wenn Celecoxib im Abstract neben weiteren Arzneistoffen dieser Klasse (NSAIDs) erwähnt wird und das Kriterium ‚Ausschließlich' war erfüllt, wenn im Abstract ausschließlich Celecoxib und kein weiterer Arzneistoff erscheint.

Für die Gruppe der älteren Menschen:

| Kriterium | Erfüllung |
|---|---|
| Kein | Patientenalter wird im Abstract nicht erwähnt |
| Ein Aspekt unter mehreren | Der Aspekt ältere Patienten wird in einer erkennbaren Form im Abstract erwähnt |
| Ausschließlich | Der Abstract bezieht sich ausschließlich auf Patienten/Probanden die 65 Jahre oder älter sind |

Für den Wirkstoff Celecoxib:

| Kriterium | Erfüllung |
|---|---|
| Kein | Celecoxib wird im Abstract nicht erwähnt |
| Ein Aspekt unter mehreren | Celecoxib im Abstract neben weiteren Arzneistoffen dieser Klasse (NSAIDs) erwähnt |
| Ausschließlich | Der Abstract erscheint ausschließlich Celecoxib und kein weiterer Arzneistoff |

Artikel für die keine Abstracts vorhanden sind gingen nicht in die Bewertung ein. Dies ist für Achtundzwanzig Literaturstellen aus den dreiundsiebzig in Suche 13 nicht aber in Suche 15

enthaltenen der Fall. Aus Suche 15 sind für alle dreizehn Artikel Abstracts vorhanden. Das Ergebnis der Bewertung des Themenbezugs ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.

| Suche | Gesamt-Zahl der Artikel | Anzahl der nicht übereinstimmenden Artikel | Anzahl auswertbarer Artikel | Anzahl auswertbarer Artikel insgesamt | Bewertung bezogen auf insgesamt auswertbare Artikel **CLX** (%) | Bewertung bezogen auf insgesamt auswertbare Artikel **65+** (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | 309 | 73 (23,62 %) | 45 (14,56 %) | 281 (90,94 %) | 0,71 Kein<br>9,25 Ein<br>6,41 Ausschl. | 15,66 Kein<br>0,00 Ein<br>0,36 Ausschl. |
| 15 | 249 | 13 (5,22 %) | 13 (5,22 %) | 249 (100 %) | 0,80 Kein<br>2,41 Ein<br>2,01 Ausschl. | 0,00 Kein<br>4,82 Ein<br>0,40 Ausschl. |

Tabelle 05: Bewertung der Suchen 13 und 15

Die Thematik wird hinsichtlich des Wirkstoffes Celecoxib in Suche 13 besser erfasst, da in 9,25 bzw. 6,41 % der auswertbaren Artikel ein eindeutiger Bezug zu Celecoxib bestand. In Suche 15 dagegen nur in 2,41 % bzw. 2,01 % der Literaturstellen. Mit dem Suchbegriff aus Suche 13 werden zu 15,66 % Artikel gefunden, bei denen anhand des Abstract kein eindeutiger Bezug auf die interessierende Altersgruppe abzuleiten ist. In Suche 15 dagegen 0 %. Dies lässt sich dadurch erklären, dass mit dem Suchbefehl aus Suche 15 „elderly“ als Textwort gesucht wird, d.h. es wird unspezifisch nach dem Wort „elderly“ in den Texten der Abstracts und der Artikel gesucht. Damit enthalten automatisch viele der gefundenen Literaturstellen das Wort auch im Abstract. Der Unterschied der beiden Suche ist offenbar darin begründet, dass Suche 13 „aged“ und 15 „elderly“ mit gleicher Priorität als Textwort sucht. Welcher der beiden Begriffe in der aktuellen Literatur häufiger und eindeutiger verwendet wird um die Altergruppe der 65 Jahre Alten oder Älteren zu bezeichnen ist schwer zu sagen. Da der Begriff „aged“ in den Medical Subject Headings aufgeführt ist wird dieser als der beizeichnendere betrachtet, was für Suchbegriff 13 spricht.

Da in beiden Suchen Celecoxib mit gleicher Priorität gesucht wird, wird der bessere Altergruppenbezug in Suche 13 als maßgeblich für die Verwendung des Suchbegriffes „celecoxib AND (aged OR age)“ in diese Arbeit angesehen. Darüber hinaus ließ sich nach Sichtung der kompletten Literaturstellen ein eindeutiger Zusammenhang zur gesuchten Altersgruppe herstellen.

Eine abschließende Suche zur Auswertung wurde mit diesem Suchbefehl am 13.01.2004 durchgeführt und lieferte insgesamt 249 Literaturstellen. Eine Liste dieser abschließend in MEDLINE/PubMed gefundenen Literaturstellen liegt, geordnet nach Publikationsdatum, im Anhang (Anhang 3: Suche vom 13.01.2004 – “Celecoxib AND (age OR aged)” sortiert nach Publikationsdatum) bei. Alle Literaturstellen dieser Arbeit wurden anhand der Volltextversion bearbeitet.

## 2 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die verschiedenen Arten der wissenschaftlichen Veröffentlichungen haben in ihrer Aussagekraft hinsichtlich der Evidenz basierten Medizin unterschiedlichen Stellenwert. Klinischen Studien ist die

höchste Aussagekraft beizumessen. Unserer Ansicht nach haben den nächst höchsten Stellenwert Einzelfallberichte, da sie neue Daten aus der klinischen Praxis enthalten und nicht bereits bestehende Daten weiterverwendet werden, wie dies bei Reviews der Fall ist. Ebenso könnte aber auch den gesammelten und neu bewerteten Daten in Reviews mehr Aussagekraft beigemessen werden, falls mehr Wert auf den Vergleich und die neue Bewertung bestehender Daten gelegt würde. In diesem Fall jedoch sollte bedacht werden, dass Daten oft nur schwer im Vergleich bewertet werden können, da die Bias der Datengrundlage in den meisten Fällen zu groß sein dürfte. Abschließend und ebenfalls erwähnenswert sind wissenschaftliche Korrespondenzen zu einem Thema, die hier mit aufgeführt werden sollen, um dem Anspruch einer Umfassenden Suche und deren Bewertung gerecht zu werden. Somit wurden die in dem Ergebnis der Literatursuche enthaltenen Veröffentlichungen zur Auswertung der Reihenfolge nach den Publikationstypen, klinische Studien, Reviews, Einzelfallberichte (Case Reports) und wissenschaftliche Korrespondenz (Letters) zugeordnet.

Insgesamt besteht das, 249 Litersturhinweise enthaltende Ergebnis der Literatursuche aus 135 Klinische Studien, 64 Case Reports, 43 Reviews und 7 Veröffentlichungen wissenschaftlicher Korrespondenz. Im Anhang 4 (Summary of Results of the Literature Research) befindet sich eine Tabelle, in der die nach Publikationstyp und –datum geordneten Artikel aufgelistet, und anhand ihrer wichtigsten Inhalte übersichtlich zusammengefasst wurden. Diese Zusammenfassung der wichtigsten Aussagen jeder einzelnen Literaturstelle vereinfacht deren Bewertung, erleichtert das Nachvollziehen von Zusammenhängen und ermöglicht ein schnelles Auffinden der jeweiligen Veröffentlichung. Die nachfolgend in Klammern angegebenen Referenznummern (Ref.Nr.) beziehen sich auf die in Anhang 3 bzw. 4 aufgeführten Literaturstellen aus dem Ergebnis der Literatursuche.

## 2.1 Klinische Studien

Im Ergebnis der Literaturrecherche betreffen 135 Veröffentlichungen Studien. In diesen Publikationen werden 22 präklinische und 114 klinische Studien beschrieben. Die Anzahl der Studien ist deshalb um Eins höher als die Zahl der Veröffentlichungen, da in der Veröffentlichung mit Ref.Nr. 111 jeweils eine präklinische und eine prospektive, klinische Studie beschrieben wird. Von den veröffentlichten klinischen Studien können 80 als prospektive und 34 als retrospektive Studien eingestuft werden. Insgesamt wurde bei 45 dieser Publikationen erwähnt, dass die durchgeführte Studie in irgendeiner Weise von einem pharmazeutischen Unternehmer bezuschusst wurde.
Im weiteren Verlauf werden die Studien danach gegliedert, ob diese einem Körpersystem zuordenbar sind oder nicht. Die Zuordnung der Studien zu einem Körpersystem erfolgt, wenn in den jeweiligen Studienzielen ein direkter und eindeutiger Bezug zu einem Körpersystem hergestellt werden kann. Die Zuordnung erfolgt dann gemäß ICD 10 (International Codex of Diseases). Studien, die keinem Körpersystem zugeordnet werden konnten werden separat, als Non-Körpersystem-Studien aufgeführt. Dies betrifft v.a. Studien zur Evaluation von Behandlungskosten, Behandlungsdauer, mit der Anwendung von Celecoxib assoziierte Faktoren sowie Studien zur Pharmakokinetik. Eine Übersicht Art der jeweiligen klinischen Studien mit Angabe der betreffenden Literaturstelle, des Bezugs zu

älteren Patienten und deren Einteilung befindet sich in Anhang 5 (Einteilung der klinischen Studien aus dem Ergebnis der Literatursuche).

Insgesamt 88 der 114 klinischen Studien können einem Körpersystem zugeordnet werden. Die verbleibenden 26 Studien wurden anhand der Studienziele in fünf Rubriken gliedern. Medikationskosten, Anwendungsfaktoren, Kinetikstudien, Sonstige und Behandlungsdauer. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse bezüglich der klinischen Studien zusammengefasst.

| 135 Studien | | |
|---|---|---|
| 114 Klinische Studien | | 22 Präklinische Studien |
| 34 Retrospektive Studien | 80 Prospektive Studien | |

| Körpersystem | Anzahl der Studien (gesamt 88) | Bezug geriatrisches Patientenkollektiv (gesamt 29) |
|---|---|---|
| XIII. Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | 33 | 7 (21,21 %) |
| IX. Kreislaufsystem | 20 | 9 (45,00 %) |
| XI. Verdauungssystem | 14 | 3 (21,43 %) |
| X. Atmungssystem (einschließlich VIII. Ohr und Warzenfortsatz) | 8 | 1 (12,50 %) |
| XII. Haut und Unterhaut | 6 | 5 (83,33 %) |
| II. Neubildungen | 4 | 2 (50,00 %) |
| XIV. Urogenitalsystem | 2 | 2 (100,00 %) |
| V. Psychische und Verhaltensstörungen | 1 | 0 (0 %) |

| Non-Körpersystem-Studien | Anzahl der Studien (gesamt 26) | Bezug geriatrisches Patientenkollektiv (gesamt 6) |
|---|---|---|
| Behandlungskosten | 10 | 2 (20,00 %) |
| Anwendungsfaktoren | 6 | 3 (50,00 %) |
| Pharmakokinetik | 4 | 1 (25,00 %) |
| Sonstige | 4 | 0 (0 %) |
| Behandlungspersistenz | 2 | 0 (0 %) |

Tabelle 06: Übersicht zur Einteilung der Studien aus der Literatursuche

Um dem Ziel dieser Arbeit gerecht zu werden, werden im Folgenden die klinischen Studien diskutiert, welche einen Bezug zu geriatrischen Patienten herstellen. Dies betrifft nachfolgend 35 der 114 (30,70 %) klinischen Studien. Als Zuordnungskriterium wurde in den Publikationen die verbale Bezeichnung „elderly patients“ sowie Altersangaben, die 65 Jahre alte oder ältere Patienten einschließen festgelegt. Bei den Altersangaben wurden Angaben einer Spanne des Patientenalters mit oberer Grenze über 65 Jahre, Angaben eines durchschnittlichen Patientenalters über 65 Jahre, Angaben eines durchschnittlichen Patientenalters mit Standardabweichung, deren obere Grenze über 65 Jahre liegt sowie die Angabe ‚≥ 65’ Jahre akzeptiert. Im Folgenden finden die Studien, bei welchen ein Bezug zu einem geriatrischen Patientenkollektiv erkannt werden konnte Beachtung.

### 2.1.1 Körpersystem-Studien

32, 95 %, also rund ein Drittel aller hier zuordenbaren Studien bezogen in ihre Untersuchungen ein Kollektiv älterer Patienten ein. Da aber die Hauptkonsumenten dieser Arzneistoffklasse zu dieser Altersklasse gehören, scheinen diese Patienten in den Studien unterrepräsentiert zu sein.

#### 2.1.1.1 Studien das Muskel-Skelett-System und das Bindegewebe betreffend

Bei den 33 Studien, die diesem Körpersystem zugeordnet werden konnten handelt es sich überwiegend um Studien, welche die Effektivität der Anwendung von Celecoxib bei Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis prüfen. Von diesen Studien beziehen sich 7, d.h. 21,21 % speziell auf 65 Jahre alte oder ältere Patienten.

Collantes-Estevez et al. (Ref.Nr. 61) veröffentlichten Ergebnisse einer multizentrische Studie mit 2228 Patienten deren mittleres Alter 66,37 Jahre betrug. Ziel dieser Studie war es in erster Linie die Auswirkungen eines Medikationswechsels von Celecoxib zu Rofecoxib bei diesen an Osteoarthritis erkrankten Patienten, die nach Ansicht ihres Hausarztes von dem Wechsel profitieren sollten, zu untersuchen. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass Patienten, die unzureichend auf die Behandlung mit Celecoxib 200 mg/d ansprachen möglicherweise wirksamer mit Rofecoxib 25 mg/d therapiert werden könnten. Darüber hinaus wurden folgende Faktoren ermittelt, die im Zusammenhang mit einem Medikationswechsel bzw. einer besseren Wirksamkeit von Rofecoxib stehen. Das Alter, Adipositas, Depression, Diabetes und der Allgemeinzustand.

In einer 2002 veröffentlichten Studie (Ref.Nr. 79) wurde an 134 Patienten, mit einem mittleren Lebensalter von 69 ± 8 Jahren der Einfluss von Rofecoxib auf die Lebensqualität untersucht. Die Patienten litten an schmerzhafter Osteoarthrose der Hüfte oder des Knies und sprachen ungenügend auf die vorherige Behandlung mit anderen NSAIDs (einschließlich Celecoxib) an oder erfuhren Nebenwirkungen. Eine signifikante Besserung der Symptome bei Behandlung mit Rofecoxib 25 mg/d zeigte sich bei 16,2 % der Patienten. 76,67 % der zuvor mit Celecoxib behandelte 30 Studienteilnehmer konnten geeigneter mit Rofecoxib behandelt werden. Entscheidungskriterien waren hierbei die Zufriedenheit der Patienten und die Messung krankheitsspezifischer Symptome.

Eine Studie (Ref.Nr. 111) mit 12 an rheumatoider Arthritis leidenden Patienten, im Alter von 18 bis 70 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 62,4 Jahre wurde 2002 von Bianchi et al. veröffentlicht. Ziel der Studie war eine Bewertung der antihyperalgetischen Wirkung von Nimesulid, Diclofenac, Celecoxib und Rofecoxib. Alle vier Substanzen wiesen eine Verringerung der entzündlichen Hyperalgesie auf, wobei die Wirkung von Nimesulid bereits 15 Minuten nach Einnahme einsetzte und signifikant besser als die von Rofecoxib war. Es wurden keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede von Nimesulid gegenüber Diclofenac und Celecoxib festgestellt.

Zur Einschätzung der Wirksamkeit von Rofecoxib, Celecoxib und Acetaminophen bei Osteoarthrose wurde in den Vereinigten Staaten eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit 382 Patienten durchgeführt (Ref.Nr. 145). Das Alter der Studienteilnehmer umfasste 39 bis 91 Jahre. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 62,6 Jahre. Die renale und vaskuläre Verträglichkeit von Rofecoxib und Celecoxib war ähnlich der von Phenacetin. Fälle von kardiovaskulären unerwünschten Effekten traten bei der gesamten Studie nur selten auf. Aus den Studienergebnissen ließen sich die Substanzen nach ihrer Wirksamkeit gliedern. Hierbei zeigte Rofecoxib in einer Dosierung von täglich 25 mg gegenüber einer Dosierung von 12,5 mg, Celecoxib 200 mg/d und Phenacetin 4000 mg/d eine günstigere Wirksamkeit. Für Rofecoxib 12,5 mg/d und Celecoxib 200 mg/d wurde vergleichbare Wirksamkeit ermittelt. Die genannten Dosierungen der COX-2 Inhibitoren wurden täglich als Einzeldosis verabreicht. Phenacetin 4000 mg wurde auf vier Einzeldosen von 1000 mg täglich aufgeteilt.

2002 veröffentlichten Suarez-Otero et al. (Ref.Nr. 153) die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Diclofenac-Cholestyramin mit Celecoxib bei Osteoarthrose an 81 Patienten. Die täglich Dosis Celecoxib betrug zwei mal 100 mg, die von Diclofenac-Cholestyramin 140 mg, entsprechend 70 mg Diclofenac einmal täglich. Von den Patienten wurde die analgetische Wirksamkeit von Diclofenac mit einer 33 %-igen Reduktion eines Visual Analogue Score und die von Celecoxib mit einer 29 %-igen Reduktion beurteilt. Die Nebenwirkungsrate lag im Mittel für das Kombinationspräparat Diclofenac-Cholestyramin um rund 14 % höher als mit Celecoxib.

Lisse et al. (Ref.Nr. 190) veröffentlichten im Jahr 2001 Ergebnisse einer Studie, in welcher der Einfluss von Celecoxib auf die funktionelle Situation, die Lebensqualität und die Verträglichkeit bei 768 älteren Patienten mit Osteoarthrose bewertet wurde. Hierzu wurden Daten von drei multizentrische Studien zusammengefasst bewertet. Die Häufigkeit des Auftretens schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen und nebenwirkungsbedingter Studienabbrüche waren bei Celecoxib und Placebo ähnlich. Funktionelle Situation und Lebensqualität der älteren Patienten wurde sowohl mit der aktiven Vergleichssubstanz Naproxen, als auch Celecoxib signifikant verbessert. Die mit Celecoxib therapierten Patienten profitierten von einer ähnlich sicheren und verträglichen Behandlung wie mit Placebo.

In einer Studie (Ref.Nr. 216) zur Bewertung der Unterschiede von Fragebögen zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, SF-36 Scale (Short Form 36 Health Survey) und HAQ Index Score (Health Assessment Questionnaire Disability Index) wurden keine klinisch relevanten Abweichungen festgestellt.

#### 2.1.1.2 Studien das Kreislaufsystem betreffend

9 der 20 Studien, d.h. 45,00 % welche diesem Körpersystem zugeordnet werden konnten betrachten im Besonderen die Gruppe der älteren Patienten.

In einer retrospektiven Studie von Cho et al. aus dem Jahr 2003 (Ref.Nr. 15) wurde die jeweilige Auswirkung einer Behandlung mit Celecoxib oder Rofecoxib auf den Blutdruck untersucht. Ziel war die Beeinflussung des Blutdrucks durch die beiden COX-2 Inhibitoren zu vergleichen. Der Vergleich erfolgte anhand der mittleren Blutdruckwerte über einen Zeitraum von 90 Tagen. Eine zusätzliche Auswertung der Daten von Patienten, die 65 Jahre oder älter waren ergab, dass Rofecoxib den systolischen Blutdruck signifikant, um 7,37 mmHg erhöhte und Celecoxib denselben nicht signifikant, um 1,94 mmHg erniedrigte. Zum Ausgangszeitpunkt bestand bei allen Patienten kein wesentlicher Unterschied der mittleren Blutdruckwerte.

In einer prospektiven, offenen, randomisierten, Cross-Over Studie untersuchten Schaefer et al. (Ref.Nr. 25) eine mögliche Arzneimittelwechselwirkung zwischen Celecoxib oder Rofecoxib mit Warfarin an 16 männlichen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $68 \pm 8$ Jahren, die bereits eine stabile Warfarin Therapie erhielten. Hierzu wurde die INR ein, zwei und drei Wochen nach Therapiebeginn mit den COX-2 Inhibitoren untersucht. Bei 12 Teilnehmern zeigte sich eine klinisch signifikante Erhöhung der INR um wenigstens 15 %, die vier der Patienten bei beiden COX-2 Inhibitoren aufwiesen.

Beim einem Vergleich der Häufigkeit stationärer Aufnahmen aufgrund akuter Myokardinfarkte wurden Celecoxib, Rofecoxib, Naproxen und Non-Naproxen-NSAIDs untersucht. Die Daten wurden anhand einer retrospektiven Kohortenstudie (Ref.Nr. 45) über einen Zeitraum von drei Jahren gewonnen. Hierbei wurden 66964 Patienten die erstmals eine Therapie mit COX-2 Inhibitoren bzw. nicht selektiven NSAIDs begannen einer zufällig gewählten Kohorte welche keine NSAID einnahm gegenübergestellt. Im Vergleich zu der Kontrollkohorte konnte für Therapieeinsteiger mit Celecoxib, Naproxen oder Non-Naproxen-NSAIDs kein verändertes Risiko für akute Myokardinfarkte festgestellt werden. Darüber hinaus belegen die gewonnenen Daten keine Reduktion des Risikos für Naproxen sowie keine Erhöhung des Risikos akuter Myokardinfarkte für Celecoxib und Rofecoxib. Bei dem betrachteten Risiko sprechen die Autoren jeweils von einem „Short-Term Risk“.

Chenevard et al. berichten in einer Veröffentlichung von 2003 (Ref.Nr. 52) über den Einfluss von Celecoxib auf die Endothelfunktion. In einer placebokontrollierten Studie wurden hierzu ältere männliche Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Die Auswertung ergab eine signifikante Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation, Reduktion der Konzentration von CRP und oxidiertem LDL, ohne Konzentrationsveränderung der Prostaglandine $PGE_2$, $PGI_2$ und $TxA_2$. Zur Bestimmung dieser Parameter wurden etablierte Techniken verwendet. Die Endothelfunktion wurde strömungsvermittelt sowie durch die Glyceroltrinitrat induzierte Dilatation der Brachialarterie, mittels hochauflösendem Ultraschall ermittelt.

In einer multizentrischen Studie bewerteten Whelton et al. (Ref.Nr. 81) die Auswirkungen von Celecoxib und Rofecoxib auf Blutdruck und Ödeme bei 65 Jahre alten oder älteren Patienten, die an Osteoarthrose litten und mit einer festgelegten Antihypertensivatherapie behandelt wurden. 594

Patienten erhielten täglich 200 mg Celecoxib, weitere 543 erhielten 25 mg Rofecoxib täglich. Es wurde eine Erhöhung der systolischen Blutdruckwerte um 14,9 % mit Rofecoxib und um 6,9 % mit Celecoxib festgestellt. Die Erhöhung der Blutdruckwerte mit Rofecoxib war signifikant höher als mit Celecoxib. Rofecoxib verursachte die größte Blutdruckerhöhung bei Patienten, welche mit einer fixen Kombination aus ACE-Hemmer und Betablocker behandelt wurden. Bei Patienten die mit Kalziumkanalblockern behandelt wurden konnte in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Blutdruckerhöhung festgestellt. Das Auftreten von Ödemen sowie die Verschlechterung bestehender Ödeme in Verbindung mit einer Gewichtszunahme wurde in 7,7 % der Fälle mit Rofecoxib und in 4,7 % mit Celecoxib beobachtet.

Eine retrospektive Analyse von Ray et al. (Ref.Nr. 87) aus dem Jahr 2002 bewertete das Risiko akuter Myokardinfarkte bzw. fataler Koronarerkrankungen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Rofecoxib im Vergleich zu nicht selektiven, häufig eingesetzten NSAIDs. Die Analyse basiert auf Daten von 202.916 Patienten im Alter zwischen 50 und 84 Jahren. Die Auswertung ergab, dass mit hohen Dosen Rofecoxib behandelte Patienten ein nahezu doppelt so hohes Risiko aufwiesen. Patienten, welche Rofecoxib in einer täglichen Dosierung von 25 mg oder herkömmliche NSAIDs einnahmen wiesen keinerlei erhöhtes Risiko auf.

Mittels einer retrospektive Datenbankanalyse (Ref.Nr. 91) wurde das grundsätzliche Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, bei hypertensiven Patienten, die eine Therapie mit einem COX-2 Inhibitor oder einem nicht selektiven NSAID begannen abgeschätzt. Die Bewertung erfolgte anhand 55.396 Rezeptverordnungen. Das Alter aller Patienten betrug im Mittel 64,72 Jahre, das der Patienten, die COX-2 Inhibitoren einnahmen durchschnittlich 67,9 Jahre. Mit COX-2 Inhibitoren therapierte Patienten wiesen signifikant häufiger kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen, als Patienten, die mit Ibuprofen, Naproxen oder Diclofenac behandelt wurden.

Dilger et al. (Ref.Nr. 98) führten eine Studie zur Einschätzung der Beeinflussung des Blutdrucks, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), der Nierenfunktion und der renalen Eikosanoidexkretion durch. An der Cross-Over Studie nahmen 12 gesunde ältere und 12 gesunde jüngere Probanden teil, die über einen Zeitraum von zwei Wochen zweimal täglich entweder mit 200 mg Celecoxib oder mit 75 mg Diclofenac behandelt wurden. In beiden Altersgruppen wurde kein signifikanter Effekt der Medikamente auf das RAAS, die Inulin-Clearance, die glomeruläre Filtrationsrate und Markerproteine im Urin festgestellt. Bei den älteren Probanden erhöhte sich der mittlere arterielle Blutdruck im Vergleich zu den Jüngeren, wobei die Erhöhung mit Celecoxib rund 1 mmHg geringer war als mit Diclofenac.

In einer weiteren multizentrischen Studie (Ref.Nr. 189) wurde von Whelton et al. die kardiorenale Sicherheit von Rofecoxib und Celecoxib bei älteren hypertensiven Patienten untersucht. Die Studie ergab, dass ältere Patienten, welche gleichzeitig COX-2 Inhibitoren und eine fixe Kombination von Antihypertensiva erhalten hinsichtlich des Auftretens kardiorenaler Ereignisse überwacht werden sollten. Ödeme wurden signifikant häufiger mit Rofecoxib, als mit Celecoxib beobachtet, ebenso war

der mittlere systolische Blutdruck mit Rofecoxib stärker veränderte als mit Celecoxib. Die Zahl der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen lag mit beiden COX-2 Inhibitoren bei 9 %.

#### 2.1.1.3 Studien das Verdauungssystem betreffend

Insgesamt 14 Studien beschäftigten sich mit diesem Körpersystem, drei dieser Studien, d.h. 21,43 % wurden jeweils mit einem Kollektiv ältere Patienten durchgeführt.

In einer retrospektiven Kohortenstudie verglichen Mamdani et al. (Ref.Nr. 94) das Verhältnis von Blutungen des obere Gastrointestinaltraktes von 66 Jahre alten oder älteren Patienten, die entweder COX-2 Inhibitoren oder nichtselektive NSAIDs erhielten. In dieser Arbeit konnte mit jeder anderen Medikation im Vergleich zu Celecoxib ein signifikant höheres Risiko für Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt beobachtet werden. Vergleiche wurden zu einer Behandlung mit Rofecoxib, nichtselektive NSAIDs, Diclofenac in Kombination mit Misoprostol und einer zufällig gewählten Vergleichskohorte, welche keine NSAIDs erhielt aufgestellt.

Um Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung von Celecoxib bei entzündlichen Darmerkrankungen zu gewinnen wurden 27 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Alter zwischen 23 und 66 Jahren anhand ihrer Patientenakte retrospektiv untersucht (Ref.Nr. 130). Elf Patienten nahmen Celecoxib in einer mittleren täglichen Dosierung von 200 mg ein, 16 Patienten Rofecoxib 25 mg. Alle aufgetretenen nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen waren reversibel und betrafen 11 % der Patienten. Lediglich zwei der Studienteilnehmer erfuhren eine vorübergehende Verschlechterung der entzündlichen Darmerkrankung.

Goldstein et al. veröffentlichten im Jahr 2000 (Ref.Nr. 215) eine Studie zur Abschätzung ulzerativer Komplikationen des obere Gastrointestinalbereichs, welche mit Celecoxib, im Vergleich zu nichtselektiven NSAIDs, in Verbindung gebracht werden können. Es wurden Daten aus 14 multizentrischen Studien kombiniert, wobei zwischen randomisierten, doppel-blinden Studien und offenen Langzeitstudien unterschieden wurde. Die betrachteten Patienten waren in jeder Gruppe mindestens 65 Jahre alt. Das Auftreten ulzerativer Komplikationen mit Celecoxib war auf Placeboniveau und bei den randomisierten, doppelblinden Studien, acht mal geringer als mit traditionellen NSAIDs. In den offenen Langzeitstudien ergaben sich jährlich etwa gleich viele Fälle ulzerativer Komplikationen mit Celecoxib und NSAIDs. Die Studiendauer betrug in den Fällen der doppelt verblindeten Studien zwei bis 24 Wochen, in den Langzeitstudien bis zu zwei Jahre.

#### 2.1.1.4 Studien das Atmungssystem (einschließlich Ohr und Warzenfortsatz) betreffend

Nur eine der acht hier zugeordneten Studien, also 12,50 % der Studien, betrachtet ein Patientenkollektiv, welches eine Bewertung der interessierenden Altersgruppe zulässt.

Martin-Garcia et al. (Ref.Nr. 67) versuchte in einer Studie durch orale Provokationstests nachzuweisen, dass Celecoxib keine Asthmaanfälle bei Patienten mit Aspirin bzw. NSAID induziertem Asthma verursacht. Hierzu wurden 33 Personen im Alter zwischen 30 und 70 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 55,45 Jahren mit steigender Dosierung von Celecoxib, bis zu 200 mg oder Unverträglichkeit untersucht. Zeigte sich keine Unverträglichkeit wurde der Test nach sieben Tagen wiederholt.

#### 2.1.1.5 Studien die Haut und Unterhaut betreffend

Von den sechs Studien, welche dieses Körpersystem betreffen kann bei fünf Arbeiten, also 83,33 % ein eindeutiger Bezug zur Altergruppe der 65-Jährigen oder Älteren hergestellt werden.

In einer verblindeten, placebo-kontrollierten Studie testeten Ahlbach et al. (Ref.Nr. 38) die Verträglichkeit von Celecoxib bei einer Gruppe von 77 Patienten im Alter zwischen 31 und 80 Jahren mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber NSAIDs in der Vorgeschichte. Alle Studienteilnehmer zeigten eine gute Verträglichkeit gegenüber oral verabreichtem Celecoxib.

Um eine geeignete Konzentration von 23 verschiedenen Arzneimittel, hauptsächlich Antibiotika und Analgetika, für kutane Allergietests herauszufinden untersuchten Hug et al. (Ref.Nr. 66) verschiedene Konzentrationen von Arzneimitteln in Skarifikations- und Patch-Tests an 61 gesunden Freiwilligen im Alter zwischen 23 und 84 Jahren und an 73 stationären Patienten im Alter von 12 bis 83 Jahren. Die aus der Studie gewonnenen Daten geben für 23 Wirkstoffe verwendbare Arzneistoffkonzentrationen und Lösungsmittel für Skarifikations- und Patch-Tests an. Mit 14 der Zubereitungen konnten durch positive Testreaktionen tatsächlich sensibilisierte Personen identifiziert werden.

In einer der Studien bestimmten Garcia-Rodriguez et al. (Ref.Nr. 80) die Verträglichkeit von Celecoxib bei 20 Patienten im Alter zwischen 23 und 72 Jahren, bei denen NSAID assoziierte Urticaria und Angioödeme auftraten. Den Patienten wurde in bestimmten Zeitintervallen Celecoxib in steigender Dosierung, von 50 bis 200 mg verabreicht. Die letzte Dosis sieben Tage nach Behandlungsbeginn. Die Behandlung mit Celecoxib wurde von allen Studienteilnehmern gut vertragen.

Vierzehn aufeinander folgende Patienten im Alter zwischen 18 und 72 Jahren wurden in einer von Kleinhans et al. veröffentlichten Studie (Ref.Nr. 104) untersucht. Ziel war die Verträglichkeit von Celecoxib bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber NSAIDs einzuschätzen. Diejenigen Patienten, bei denen ein Patch-Test negativ verlief wurden mit steigender oraler Dosierung Celecoxib getestet. Alle Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber NSAIDs in der Vergangenheit zeigten tolerierten Celecoxib sowohl beim Patch-Test, also auch beim oralen Provokationstest. Möglicherweise stellt Celecoxib eine altersunabhängige, verträgliche Alternative bei Patienten mit Überempfindlichkeit dar. Die Autoren empfehlen bei der Durchführung von Patch-Tests die Verwendung einer standardisierten, 10 %-igen, homogenisierten Lösung von pulverisiertem Celecoxib in Paraffinöl.

In einer weiteren Untersuchung, veröffentlicht von Sanchez-Borges et al. (Ref.Nr. 167), wurde die Verträglichkeit von Celecoxib bei Patienten mit, durch NSAIDs ausgelösten, kutanen Unverträglichkeitsreaktionen untersucht. In der verblindeten, kontrollierten Studie erhielten 110 Patienten im Alter von 8 bis 74 Jahren Celecoxib 200 mg, Nimesulid 100 mg, Meloxicam 15 mg oder Rofecoxib 25 mg. In dieser Studie zeigte Rofecoxib die geringste Reaktionsrate. Die Autoren postulieren daher die Hemmung der Cyclooxygenase-1 als einen Hauptmechanismus für das Auftreten kutaner unerwünschter Wirkungen. Von den 20 mit Celecoxib und Rofecoxib getesteten Patienten reagierten vier (20 %) positiv auf Celecoxib, zwölf (60 %) zeigten keine Reaktion und ein Patient (5 %) reagierte positiv bei beiden Substanzen. Drei weitere Patienten (15 %) reagierten positive mit Celecoxib und negativ mit Rofecoxib.

#### 2.1.1.6 Studien Neubildungen betreffend

Vier Studien behandeln jeweils eine Thematik, die nach ICD unter Neubildungen einzugliedern ist. Zwei dieser Studien, d.h. 50,00 % betrachten hierbei speziell die Gruppe der älteren Patienten.

Mit einer retrospektiven Studie untersuchten Rahme et al. (Ref.Nr. 20) die Wirkung von Rofecoxib, Celecoxib, Aspirin und Acetaminophen auf das Auftreten oder Wiederauftreten kolorektaler Neoplasien bei einer Mindesttherapiedauer von drei Monaten. Hierzu wurden die Daten von 909 Patienten mit nachgewiesenen kolorektalen Neoplasien und 2568 Patienten ohne nachweisbare Neoplasien ausgewertet. Alle eingeschlossenen Patienten waren 65 Jahre alt oder älter.

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 berichten Altorki et al. (Ref.Nr. 23) von dem Testen ihrer Hypothese, dass COX-2 Inhibitoren möglicherweise die Reaktion auf zytotoxische Arzneimittel, durch Apoptoseinduktion und Hemmung tumorbedingter Angiogenese verbessern. Hierzu wurde die Prostaglandin $E_2$ Konzentration im Primärtumor und in angrenzendem Lungengewebe verglichen. Eine erhöhte $PGE_2$ Konzentration im Primärtumor nach einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin wurde bei den Patienten, die zusätzlich mit Celecoxib behandelt wurden nicht festgestellt. An der Studie nahmen 29 Patienten mit histologisch nachgewiesenem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, im Alter zwischen 40 und 79 Jahren teil. Diese wurden präoperativ mit einer Kombination aus Paclitaxel, Carboplatin und Celecoxib (400 mg bid) bzw. die Kontrollgruppe ohne Celecoxib behandelt. Dass Celecoxib die COX-2 Aktivität in neoplastischen Gewebe verringert ist auch aus Studien zur Wirksamkeit bei familiärer adenomatöser Polyposis bekannt. Ob eine Verringerung der COX-2 Aktivität sich auch bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirkt muss in weiteren Studien untersucht werden.

#### 2.1.1.7 Studien das Urogenitalsystem betreffend

Beide, also 100,00 % der hier zugeordneten Studien beziehen sich auf ein geriatrisches Patientengut.

In dieser von Schwartz et al. im Jahr 2002 veröffentlichten Studie (Ref.Nr. 109) wurde die Auswirkung der COX-2 Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib, sowie der nichtselektiven NSAID Naproxen verglichen. Diese doppelblinde Parallelgruppenstudie war placebokontrolliert. 67 gesunde ältere Probanden, im Alter von 60 bis 81 Jahren, wurden über 28 Tage untersucht. Die Dosierungen wurden vergleichbar gewählt und betrugen täglich zweimal 200 mg bei Celecoxib, 500 mg bei Naproxen und bei Rofecoxib einmal am Tag 25 mg. Als primärer Zielparameter wurde die durchschnittliche renale Natriumexkretion während der ersten 72 Stunden nach Studienbeginn gemessen. Sekundäre Ziele waren die Messung der Veränderung zu den Ausgangswerten der renale Natrium- und Kaliumausscheidung, der durchschnittlichen Blutdruckwerte, des Körpergewichtes, der Kreatinin-Clearance und der Serumelektrolyte. Die Probanden wurden homogen auf die vier Gruppen verteilt. In den drei aktiven Gruppen wurde während der ersten 72 Stunden ein signifikanter Rückgang der durchschnittlichen renalen Natriumausscheidung beobachtet. Rofecoxib und Celecoxib verursachten hierbei eine vergleichbare Verringerung. Die beobachteten Unterschiede zu den Ausgangswerten verringerten sich jedoch gegen Ende der Studie und waren nach vier Behandlungswochen in allen Gruppen ähnlich, einschließlich der Placebogruppe. Bei allen weiteren Messgrößen konnten in keiner der vier Studiengruppen eine signifikanten Veränderung ermittelt werden, weder für die mittleren diastolischen und systolischen Blutdruckwerte, noch für die glomeruläre Filtrationsrate, Körpergewicht, renale Kaliumausscheidung. Gegenüber der Placebogruppe wurde mit Naproxen ein signifikanter Anstieg der Serumelektrolyte festgestellt ($p < 0,05$). Klinisch scheint dies aber nicht von Bedeutung zu sein. Bei einem Kollektiv gesunder ältere Menschen scheinen die getesteten Arzneimittel keine Auswirkungen auf die Nierenfunktion zu zeigen, die sich signifikant von der mit Placebo unterscheidet. Die Autoren schlussfolgern aus den hier kurz beschriebenen Ergebnissen, dass Celecoxib, Rofecoxib und Naproxen in vergleichbarer Dosierung ähnliche Auswirkungen auf die gemessenen Parameter zeigt.

Ein forschendes Arzneimittelunternehmen leitete eine Untersuchung zum Vergleich der Auswirkung von zweimal täglich 200 mg Celecoxib für fünf Tage, gefolgt von Celecoxib 400 mg zweimal täglich für weitere fünf Tage, oder für zehn Tage Naproxen 500 mg zweimal pro Tag, auf die Nierenfunktion (Ref.Nr. 220). Die Ergebnisse dieser randomisierten, verblindeten Cross-Over-Studie mit 29 älteren Probanden, im Alter zwischen 65 und 85 Jahren, wurden im Jahr 2000 von Whelton et al. publiziert. Als Marker für die Nierenfunktion wurden glomeruläre Filtrationsrate (GFR), renale Prostaglandin $E_2$, 6-Keto-$PGF_{1\alpha}$ und Natrium Exkretion herangezogen. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass bei einer Signifikanz von p = 0,05, mit 80 %-iger Sicherheit (Power) eine um 10 % reduzierte GFR mit Celecoxib und eine um 25 % reduzierte GFR mit Naproxen gezeigt werden könnte. Tatsächlich wurde an Tag sechs eine 9 %-ige Reduktion der GFR mit Naproxen (p = 0,004) und eine 1 %-ige Reduktion mit Celecoxib im Vergleich zu den Ausgangswerten gezeigt. Mit beiden Substanzen war die mittlere Reduktion der renalen Prostaglandinexkretion vergleichbar und im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant erniedrigt.

#### 2.1.1.8 Studien sonstige Körpersysteme betreffend

Zwei weitere prospektive Studien standen im Ergebnis der Literatursuche. Eine kann gemäß ICD 10 dem System Psychische- und Verhaltensstörungen zugeordnet werden, die andere dem angeborener Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien. In keiner der beiden Studien wird die Gruppe der 65 Jahre oder älteren Patienten gesondert bzw. ausreichend behandelt, daher werden sie hier nur der Vollständigkeit wegen aufgeführt.

### 2.1.2 Non-Körpersystem-Studien

Insgesamt können 26 Studien nicht sinnvollerweise den verschiedenen Körpersystemen zugeordnet werden. Sinngemäß ergab sich aus den hier zugeordneten Untersuchungen eine Einteilung in Studien zur Ermittlung und Bewertung von Behandlungskosten, Anwendungsfaktoren, Pharmakokinetik und Behandlungspersistenz sowie sonstige Studien, die sich ihrerseits in keine der genannten Rubriken eingliedert werden können. Tabelle 6 enthält eine Übersicht der Studienanzahl der verschiedenen Kategorien.

#### 2.1.2.1 Studien zu Behandlungskosten

Zehn Veröffentlichungen (Ref.Nr. 22, 30, 49, 64, 71, 89, 90, 180, 200 und 208) berichten über das brisante Thema der Medikationskosten, speziell mit COX-2 Inhibitoren im Vergleich zu traditionellen NSAIDs und Kombinationen aus NSAIDs und magenprotektiven Substanzen. Zwei (20,00 %) der hier zugeordneten Studien (Ref.Nr. 30 und 49) betrachten bei den jeweiligen Bewertungen speziell ältere Patienten. Alle zugrundeliegenden Studien können als retrospektive Untersuchungen zur Ermittlung der Behandlungskosten betrachtet werden.

Hinsichtlich der Behandlungskosten älterer Patienten kommen Maetzel et al. zu dem Schluss, dass die COX-2 Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib ökonomisch attraktive Behandlungsmöglichkeiten bei Risikopatienten und älteren Patienten darstellen. Becker et al. veröffentlichen im Jahr 2003, dass die täglichen Behandlungskosten mit Celecoxib $ 0,16 weniger als mit Rofecoxib betragen. Die Kosten wurden anhand von Daten aus klinischen Studien an älteren, hypertensiven, an Osteoarthritis leidenden Patienten ermittelt.

Eine in China durchgeführte Kostenbewertung zur Behandlung von Arthritispatienten mit ulzerativen Blutungen in der Vorgeschichte ergab um 11 % geringere durchschnittliche Kosten mit Celecoxib im Vergleich zu der Kombination aus Diclofenac und Omeprazol. Beachtenswert ist, dass die durchschnittlichen Behandlungskosten für Patienten mit wiederkehrenden Blutungen in der Celecoxib-Gruppe signifikant höher lagen als bei der mit Diclofenac und Omeprazol behandelten Gruppe.
Des Weiteren kamen Untersuchungen in Europa zu dem Schluss, dass Celecoxib als Therapiemöglichkeit bei Osteoarthritis mit günstigem Kosten-Nutzen-Profil in Betracht gezogen werden sollte, da es die Überlebensrate der Patienten erhöhte und die Anzahl der Tode geringer

waren im Vergleich zu traditionellen NSAIDs. Daher scheinen die mit Celecoxib mäßig erhöhten Behandlungskosten angemessene. Ebenfalls wurde geschlussfolgert, dass Celecoxib und Rofecoxib eine ökonomisch attraktive Alternative bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen und älteren Patienten seien.

Ausgedrückt in Hong Kong Dollars ergab eine Untersuchung von You et al. Medikationskosten in Höhe von HK$ 1545 mit Celecoxib, HK$ 1610 mit einem gebräuchlichen nichtselektiven NSAID, HK$ 1404 für eine Kombination aus NSAID und Histamin-2-Rezeptor-Antagonist, HK$ 2213 für eine Kombination aus NSAID und Misoprostol und schlussendlich HK$ 2857 für eine Kombinationsbehandlung mit einem NSAID und Protonenpumpenhemmer.

Gemäß einem von Zabinski et al. konstruierten analytischen Model zur Kostenbeurteilung verschiedener Therapien der Behandlung von Osteoarthritis oder rheumatoider Arthritis erfolgte die Beurteilung der Anwendung von Celecoxib. Als kostengünstigste Alternative wurde die Verwendung von NSAIDs alleine identifiziert, gefolgt von, mit der Reihe nach zunehmenden Kosten, Celecoxib, die Kombinationen Diclofenac/Misoprostol, NSAID/$H_2$-Rerzeptorantagonisten, NSAID/Misoprostol und NSAID/Protonenpumpenhemmer. Die Autoren schlussfolgern, dass das erstellte Model darauf hindeutet durch die Verwendung von Celecoxib bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, eine Reihe typischer NSAID induzierter gastrointestinalen Nebenwirkungen vermieden werden. Somit seien die Mehrkosten einer Therapie mit Celecoxib eine Vertretbare Belastung des kanadischen Gesundheitssystems.

Das ACCES Models (Arthritis Cost Consequence Evaluation System) wurden von Svarvar et al. verwendet, um die, für das norwegische Gesundheitswesen entstehenden Kosten durch die Einführung von Celecoxib vorherzusagen. Nach den Untersuchungen anhand dieses Models wurde die Markteinführung von Celecoxib sowie dessen Verwendung als Therapiesubstanz erster Wahl positiv bewertet.

In einer der Studien analysierten Arguedas et al. das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer Begleittherapie mit zweimal täglich 200 mg Celecoxib gegenüber einer koloskopischen Überwachung von Patienten mit Resektion von Kolonadenomen bzw. Kolonpolypen in der Vorgeschichte. Das Ergebnis der Analyse erbrachte Kosten in Höhe von $1014 pro Patient ohne Überwachung durch Koloskopie, wobei 15 % der Patienten hochgradige Adenome entwickelten, Kosten von $1572 pro Patient mit koloskopischer Überwachung, wobei 13 % der Patienten hochgradige Adenome entwickelten und Kosten in Höhe von $11 503 für einen Patienten wobei nur noch 6 % hochgradige Adenome entwickelten. Schlussfolgernd wurde eine Präventivtherapie mit Celecoxib gegenüber der koloskopischen Überwachung als kostenaufwendiger bewertet.

#### 2.1.2.2 Studien zur Identifikation von mit Anwendung von Celecoxib verbundenen Faktoren

Weitere sechs, größtenteils retrospektive Studien (Ref.Nr. 12, 35, 78, 83, 125 und 144) arbeiteten Faktoren heraus, die mit der Verwendung von Celecoxib in Verbindung stehen. Von diesen Arbeiten gehen drei (50,00 %) explizit auf die Gruppe geriatrischer Patienten, also Patienten $\geq$ 65 Jahre ein (Ref.Nr. 78, 83 und 144).

Hierzu berichten Mamdani et al. von zwei Untersuchungen zur Verwendung von NSAIDs bei älteren Patienten, vor und nach der Markteinführung von den COX-2 Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib. Als Ursache einer gestiegenen Zahl an Verordnungen sowie Behandlungskosten wurden die COX-2 Inhibitoren verantwortlich gemacht. Darüber hinaus wurden keine Unterschiede hinsichtlich Alter und gastrointestinaler Diagnosen in den fünf vorangegangenen Jahren der NSAID-Patienten gegenüber COX-2-Inhibitor-Patienten gefunden. In einer weiteren Untersuchung wurden Patienten im Alter zwischen 15 und 98 Jahren eingeschlossen und mit Hilfe eines Fragebogens die klinische Verwendung von COX-2 Inhibitoren und damit verbundene Faktoren bei niedergelassenen Ärzten in Australien beschrieben. Als Hauptindikationsgebiet konnte Osteoarthritis ermittelt werden. Etwa 65 % der Patienten wiesen Risikofaktoren auf, hierbei handelte es sich überwiegend um fortgeschrittenes Alter, Hypertonie und peptische Ulzera in der Vorgeschichte. Die Möglichkeit einer Arzneimittelinteraktion bestand für den größten Teil der Patienten. Anhand dieser Ergebnisse konnte festgestellt werden, dass COX-2 Inhibitoren an Patienten abgegeben werden, die vielfache Faktoren eines erhöhten Risikos unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufweisen. Kritisch wird die Verwendung von COX-2 Inhibitoren in einer Untersuchung aus Tarragona an 18 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren beleuchtet. Die Untersuchung ergab, dass in der Mehrzahl der Fälle die Möglichkeit einer alternativen, kostengünstigeren und ebenso sicheren Therapie bestanden hätte.

In einer bei niedergelassenen Allgemeinärzten in Australien durchgeführten Studie fand man, dass das Verordnungsschema der COX-2 Inhibitoren, Celecoxib und Rofecoxib nicht mit den hierfür erhobenen Richtlinien übereinstimmt. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass die COX-2 Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib häufig als Therapeutika der ersten Wahl bei Osteoarthritis auch bei Fehlen entzündlicher Prozesse und ohne einen angemessenen, vorherigen Therapieversuch mit Paracetamol verwendet werden. Darüber hinaus blieben Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Kontraindikationen dieser Substanzen unbeachtet. Diese Erkenntnisse wurden anhand der Krankenakten 70 aufeinanderfolgender Patienten des Princess Alexandra Hospitals in Australien gewonnen. In der Schlussfolgerung einer Untersuchung von Wolfe et al. dagegen wurde darauf hingewiesen, dass Ergebnisse aus Beobachtungsstudien unter Berücksichtigung der Begleitumstände der bewerteten Patienten/-daten zu interpretieren seien. Da man herausgefunden hatte, dass Patienten, welche eine Therapie mit COX-2 Inhibitoren starteten generell mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen in ihrer Vorgeschichte zeigten, an stärkeren Schmerzen litten, größere Beweglichkeitseinschränkungen, Abgeschlagenheit und Hilflosigkeit zeigten.

#### 2.1.2.3 Studien zur Pharmakokinetik

Diesem Abschnitt wurden vier Studien zugeordnet. Eine (25,00 %) dieser Studien enthält, bis zum Abschluss der vorangegangenen Literatursuche, einzigartige Daten zum Einfluss des Alters und des CYP2C9 Genotyps auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Diclofenac und Celecoxib im Steady-State. In der von Brenner et al. (Ref.Nr. 57) durchgeführten Untersuchung wurden im Cross-Over-Design die Blutspiegel von 12 jüngeren und 12 älteren, gesunden, Nichtrauchern untersucht. In

den im Jahr 2003 veröffentlichten Ergebnisse konnten für Celecoxib nahezu identische $AUC_{(0-\infty)}$ und Halbwertszeiten für jüngere und ältere Studienteilnehmer festgestellt werden. Des Weiteren konnte für beide Substanzen kein Einfluss des Alters auf den Grad der Plasmaproteinbindung gezeigt werden. Ebenso wurde kein Unterschied hinsichtlich der oralen Clearance des jeweiligen ungebundenen Arzneistoffanteil zwischen den beiden Altersgruppen gefunden. Weiterhin konnte weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen Genotyp und pharmakokinetischen Parametern, noch zwischen Genotyp und AUC-Werten festgestellt werden.

Bei den übrigen Studien konnten in einer von Pharmacia unterstützten Untersuchung (Ref.Nr. 84) Erkenntnisse zum kinetischen Verhalten der Substanz bei 21 Jahre alten oder jüngeren Patienten gewonnen werden. Im Vergleich zu Erwachsenen beträgt die Halbwertszeit für Celecoxib bei Kindern etwa die Hälfte. In einer weiteren Studie (Ref.Nr. 186) wurde der Einfluss des CYP2C9-Genotypes auf die Metabolisierung und die Kinetik von Celecoxib untersucht. Die Untersuchungen ergaben, dass Träger bestimmter hetero- oder homozygoter Genotypen des CYP2C9 Unterschiede in den kinetischen Eigenschaften von Celecoxib im Vergleich zu Trägern des Genotyp CYP2C9*1/*1 zeigen.

Den hier aufgeführten Kinetikstudien wurden ebenso zwei Veröffentlichungen (Ref.Nr. 139 und 157) zugeordnet, die Methoden zur Konzentrationsbestimmung von Celecoxib in menschlichem Serum beschreiben, die zur Durchführung der Analytik von Kinetikstudien herangezogen werden können.

#### 2.1.2.4 Sonstige Studien

Vier Studien konnten aufgrund der jeweiligen Studienziele keiner, der in diesem Abschnitt aufgeführten Gruppen zugeordnet werden und wurden daher unter ‚Sonstige' zusammengefasst.

Eine im Jahr 2003 veröffentlichte retrospektive Studie (Ref.Nr. 16) erfasste Art und Schweregrad von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit den COX-2 Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib oder nichtselektiven NSAIDs in Verbindung gebracht wurden. Die Arten der Nebenwirkungen waren bei COX-2 Inhibitoren und NSAIDs ähnlich. 42 % der mit den COX-2 selektiven NSAIDs und 45 % der mit nichtselektiven NSAIDs beobachteten Nebenwirkungen wurden als schwer eingestuft. Alle Patienten die COX-2 Inhibitoren einnahmen wiesen Risikofaktoren auf, dagegen nur 91 % der mit NSAIDs therapierten Patienten. Die Autoren weisen in ihrer Schlussfolgerung darauf hin, dass ein Großteil der unerwünschten Wirkungen, die mit Celecoxib und Rofecoxib beobachtet wurden, durch angemessenen Gebrauch hätten vermieden werden können. Eine hier ebenso zugeordnete prospektive Studien (Ref.Nr. 54) vergleicht die Wirksamkeit von Celecoxib und Ibuprofen bei Behandlung von akuten Schmerzzuständen. Es wurde kein Wirksamkeitsunterschied zwischen Celecoxib 200 mg, Celecoxib 400 mg und Ibuprofen 600 mg festgestellt. Da die Power dieser Studie, einen Unterschied nachzuweisen, mit 36 % äußerst gering war, bleibt der Einsatz von Celecoxib bei akuten Schmerzzuständen hinsichtlich der höheren Behandlungskosten im Vergleich zu Ibuprofen noch zu bewerten. Die Eignung der Fragebogens der American Pain Society zur Erfassung Osteoarthrose assoziierter Schmerzen wurde von Moskowitz et al. (Ref.Nr. 55) überprüft. Der

Fragebogen erwies sich als geeignetes Instrument zur Feststellung und Klassifikation von Schmerzen sowie der Bewertung des therapeutischen Nutzens von Analgetika. Ebenso konnte den Studiendaten entnommen werden, dass Celecoxib ein wirksames Analgetikum bei Osteoarthrose ist. Wichtige Erkenntnisse zur Verteilung, Metabolisierung und Exkretion der Substanz Celecoxib lieferte eine von Searl unterstütze und von Paulson et al. im Jahr 2000 veröffentlichte Studie (Ref.Nr. 230). 300mg $^{14}C$-markiertes Celecoxib wurde als Suspension acht männlichen Probanden verabreicht. Celecoxib wurde gut absorbiert und erreichte nach 1,75 ± 0,30 Stunden die maximale Plasmakonzentration. Insgesamt 84,8 ± 4,9 % der verabreichten Dosis wurden wiedergefunden. Die Metabolisierung der Substanz erfolgt in Phase 1 durch Hydroxylierung der Methylgruppe und Weiteroxidation der entstandenen Hydroxylgruppe zur Carbonsäure, welche den Hauptmetabolit darstellt. In Phase 2 erfolgt eine Glucuronidierung an der Carbonsäure zum 1-O-Glucuronid. 2,56 ± 1,09 % Celecoxib wird unverändert, 54,4 ± 6,8 % als Carboxylsäure-Metabolit über die Fezes ausgeschieden. Celecoxib wird über den Harnweg wird hauptsächlich in Form des Carboxylsäuremetabolites (18,8 ± 2,1 %) ausgeschieden und nur zu 1,48 ± 0,15 % in Form des Acylglucuronides. Wenn man davon ausgeht, dass die Bildung der Caroxylsäure systemisch geschieht und das Auftreten der Carboxylsäure in den Fezes überwiegend auf eine Ausscheidung über die Galle zurückzuführen ist, erreichen 73 % der oral applizierten Dosis systemische Verfügbarkeit.

#### 2.1.2.5 Studien zur Behandlungspersistenz bei COX-2 Inhibitoren

Zwei weitere retrospektive, von Pfizer/Pharmacia unterstütze Studien (Ref.Nr. 9 und 14), welche im Jahr 2003 veröffentlicht wurden, beschäftigten sich mit der Behandlungspersistenz einer Therapie mit den COX-2 Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib im Vergleich zu nichtselektiven NSAIDs. In einer der beiden Studien konnten mit der Behandlungspersistenz folgende Faktoren assoziiert werden. Der Gebrauch von COX-2 Inhibitoren, das Alter und der Gebrauch von Gastroprotektiva. Darüber hinaus wird von den Autoren geschlussfolgert, dass die Daten darauf hindeuten, dass die Patientencompliance der COX-2 Inhibitoren höher als die nichtselektiver NSAIDs sei.

## 2.2 Einzelfallberichte

Die in den „Case Reports“ berichteten unerwünschten Wirkungen, Interaktionen und Wirkungen sollen anhand der deutschen Fachinformation als bekannt, oder unbenannt eingestuft und unter der zu Hilfenahme von sekundär und tertiär Literatur bewertet werden. Hierbei ist zu beachten, dass die bewerteten Einzelfallberichte in Englisch und die üblicherweise in Deutschland erhältliche und gültige Fachinformation in Deutsch vorliegen. Um an dieser Stelle Übersetzungsfehler auszuschließen wurde freundlicherweise eine offiziell gültige, englische Übersetzung der deutschen Fachinformation von der Firma Pfizer zur Verfügung gestellt.

Das Ergebnis der durchgeführten Literaturrecherche beinhaltete 64 Fallberichte, in denen 80 Fälle beschrieben werden. Hierin wurden 43 verschiedene Nebenwirkungen, 3 verschiedene Interaktionen

und 5 sonstige beobachtete Wirkungen, die mit Celecoxib in Zusammenhang gebracht wurden, beschrieben.

Von den 80 in Zusammenhang mit Celecoxib beschriebenen Fällen traten insgesamt 45 bei Patienten über 65 Jahren auf und 21 bei Patienten zwischen 55 und 64 Jahren auf. D.h. 82,50 % oder 66 der beschriebenen Fälle betreffen Patienten, die 55 Jahre oder älter waren. In der Altersgruppe der ab 65-Jährigen waren in 64,44 % der Fälle bzw. bei 29 Fällen und in der Gruppe der 55- bis 64-Jährigen in 63,64 % der Fälle, also in 14 Fällen Frauen betroffen.

### 2.2.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Bezeichnung der unerwünschten Wirkungen wird von den jeweiligen Autoren wörtlich übernommen. Danach erfolgt ein Abgleich mit der englischen Übersetzung der deutschen Fachinformation hinsichtlich der Bekanntheit der beschriebenen unerwünschten Wirkung. Nach diesem Abgleich wird die jeweilige Bezeichnung anhand der Terminologie der deutschen Fachinformation bzw. mit Hilfe eines gängigen medizinischen Wörterbuchs[76)] übersetzt.
Hierbei tritt das Problem auf, dass die von den Autoren in den Publikationen verwendeten Begriffe und die in informativen Texten verwendete Terminologie für eine und die selbe unerwünschte Wirkung nicht übereinstimmen muss.
Zur Vereinheitlichung medizinischer Terminologie wurde unter der Schirmherrschaft der International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH (Internationalen Konferenz zur Harmonisierung Technischer Notwendigkeiten zur Registrierung Pharmazeutischer Produkte für menschlichen Gebrauch) die MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie entwickelt. Sie stellt weltweit eine pragmatische und klinisch validierte medizinische Fachsprache dar, die sich in jeder Phase der Arzneistoffentwicklung verwenden lässt. Für regulatorische Angelegenheiten, welche u.a. die Arzneimittelsicherheit eines Präparates betreffen, muss international diese Terminologie verwendet werden. MedDRA® ist eine registrierte Handelsmarke der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)[70)71)]. Dies bedeutet, dass in offiziellen Dokumenten, wie z.B. Fachinformationen die MedDRA Terminologie verwendet wird.
Bei Bewertung, der in Zusammenhang mit Celecoxib berichteten Nebenwirkungen wird auf diese Problematik eingegangen, indem die von den Autoren verwendeten Begriffe in ihrem sachlichen Kontext erfasst und sinngemäß übersetzt werden. Hierbei wird der komplette, jeweils betroffene Einzelfallbericht mit Beschreibung der Anamnese, Symptomatik und weitere hilfreiche Anmerkungen der Autoren herangezogen.
Die Zuordnung und Gliederung der beschriebenen unerwünschten Wirkungen erfolgte, wie auch bei den klinischen Studien, anhand des ICD 10 (International Codex of Diseases) nach Körpersystemen.

Ziel ist es herauszufinden mit welcher Häufigkeit die einzelnen Körpersysteme von unerwünschten Wirkungen betroffen sind, welche und wie viele unbekannte unerwünschte Wirkungen tatsächlich mit

Celecoxib in Verbindung bebracht werden können. Schließlich soll geprüft werden ob gewisse unerwünschte Wirkungen von Celecoxib bevorzugt in der Altersgruppe der über 65-Jährigen auftreten.

Die berichteten unerwünschten Wirkungen betreffen gemäß der Klassifizierung des ICD 10 zwölf verschiedene Systeme. Hierbei wurde ein Fall einer Hyperkaliämie dem Urogenitalsystem zugeordnet, was einerseits durch die Fallbeschreibung und andererseits durch die Tatsache das der Kaliumhaushalt durch die Niere reguliert wird, gerechtfertigt und sinnvoll erscheint. Gemäß ICD 10 ist eine Hyperkaliämie mit E87.5 bezeichnet und wäre somit in den Abschnitt IV. „Endokrine-, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten" einzugliedern.

| Körpersystem gemäß ICD 10 | Anzahl der Fälle |
|---|---|
| Verdauungssystem, einschließlich Pankreas und Leber (Abschnitt XI) | 15 |
| Haut und Unterhaut (Abschnitt VII) | 5 |
| Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (Abschnitt XIX) | 9 |
| Blut und blutbildende Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems (Abschnitt III) | 2 |
| Muskel-Skelett-System und Bindegewebe (Abschnitt XIII) | 1 |
| Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien (Abschnitt XVII) | 1 |
| Urogenitalsystem (Abschnitt XIV) | 14 |
| Kreislaufsystem (Abschnitt IX) | 8 |
| Atmungssystem (Abschnitt X) | 2 |
| Auge und Augenanhangsgebilde (Abschnitt VII) | 3 |
| Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (Abschnitt XVIII) | 1 |
| Psyche und Verhaltensstörungen (Abschnitt V) | 2 |

Tabelle 07: Körpersysteme gemäß ICD 10 mit der jeweiligen Anzahl der Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Um die Einzelfälle optimal mit der Fachinformation vergleichen zu können wird im Folgenden, auf Basis der Klassifizierung nach ICD 10, eine Ordnung erstellt, welche an die Beschreibung von Nebenwirkungen in Fachinformationen, die gemäß der 11. AMG Novelle aufgebaut sind, angelehnt ist. Hierbei werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit und Körpersystem folgendermaßen geordnet. Die beschriebenen unerwünschten Wirkungen lassen sich in 8 verschiedene Körpersysteme eingliedern und sind mit der jeweiligen Anzahl der Fälle in Tabelle 08 dargestellt.

| Körpersystem | Anzahl der Fälle | Anzahl der Fälle ältere Patienten betreffend | Anzahl nicht in der Fachinformation erwähnter Fälle | Anzahl der Fälle unbekannter Nebenwirkungen ältere Patienten betreffend |
|---|---|---|---|---|
| Allergische Reaktionen | 20 | 10 | 4 | 8 |
| Niere und Harntrakt | 14 | 10 | 4 | 6 |
| Verdauungstrakt | 10 | 8 | 4 | 4 |
| Kardiovaskular-system | 8 | 2 | 1 | 7 |
| Leber | 5 | 2 | 1 | 2 |
| Nervensystem | 3 | 2 | 2 | 2 |
| Psyche | 3 | 2 | 2 | 3 |
| Respirationstrakt | 2 | 1 | 1 | 2 |

Tabelle 08: Körpersysteme mit der jeweiligen Anzahl der Fälle und Zahl der Fälle ältere Patienten betreffend

Eine Übersicht über beide Gliederungsarten mit Anzahl der jeweils beschriebenen Reaktionen sowie deren Erwähnung in der deutschen Fachinformation finden sich mit Angabe der Literaturstellen im Anhang 6 (Einteilung und Auflistung der Case Reports).

In den 65 Fällen, welche unerwünschte Arzneimittelreaktionen betreffen werden 43 verschiedene Nebenwirkungen beschrieben, die gegliedert nach dem International Codex of Diseases 12 und gegliedert nach Fachinformationsstruktur gemäß 11. AMG-Novelle 8 verschiedene Körpersysteme betreffen. 38 (58,46 %) der 65 beschriebenen Fälle berichten von Patienten, die 65 Jahre alt oder älter sind. Hierbei sind in 24 Fällen (63,16 %) ältere Frauen betroffen. 55 (84,62 %) der 65 beschriebenen Fälle betreffen Patienten, die 55 Jahre oder älter sind, wovon in 38 (69,09 %) Fällen Frauen betroffen sind.

Im Folgenden wird der Ausdruck ‚ältere' synonym für die Altersgruppe der Patient, die 65 Jahre oder älter sind verwendet.

#### 2.2.1.1 Allergische Reaktionen

Die in den „Case Reports" beschriebenen Reaktionen, die nach ICD 10 Krankheiten der Haut und der Unterhaut (Abschnitt XII), Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (Abschnitt XIX) zugeordnet würden sowie arzneimittelinduzierter systemischer Lupus erythematodes (M32.0), Purpura anaphylaktoides (D69.0) und angeborener nichtneoplastischer Nävus (Q82.5) sollen hier sinngemäß, gegliedert nach Fachinformationsstruktur, unter dem Überbegriff „Allergische Reaktionen" aufgeführt werden. Zusätzlich soll zwischen „generalisierten allergischen Reaktionen" und „allergische Reaktionen der Haut" unterschieden werden.

Von den insgesamt 65 einzelnen Nebenwirkungsberichten betreffen 20 Fälle, d.h. 30,77 % allergische Reaktionen. Bei den allergischen Reaktionen betreffen 10 (50 %) ältere Patienten, davon 7 Patientinnen.

##### 2.2.1.1.1 Generalisierten allergischen Reaktionen

Diesem Unterpunkt können insgesamt 11 Fälle zugeordnet werden. 3 Fälle allergischer/anaphylaktischer Schock, 3 Fälle Urticaria und Angioödeme, 2 Fälle allergische Vasculitis sowie je ein Fall anaphylactoide Reaktion, medikamentenbedingter Lupus erythematodes und Blaue-Gummiblasen-Nävus-Sydrom (Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome).
Hiervon werden nicht ausdrücklich in der Fachinformation anaphylactoide Reaktion, medikamentenbedingter Lupus erythematodes und Blaue-Gummiblasen-Nävus-Sydrom (Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome) erwähnt. Es handelt sich hierbei um 3 einzelne Fälle. Somit werden hier in 72,73 % ( Fälle) bereits bekannte und bewertete Arten von unerwünschten Wirkungen beschrieben.

###### 2.2.1.1.1.1 Anaphylactoide Reaktion

*Case Ref. Nr. 32*
Die Bezeichnung ‘anaphylaktisch’ und ‘anaphylaktoide’ soll den Unterschied zwischen einer Allergen und IgE vermittelten Mastzellaktivierung und einer alternativen Mastzellaktivierung deutlich machen[31].
Übliche Allergene, die eine systemische anaphylaktische Reaktion verursachen sind Pharmaka, Insektengifte, Lebensmittel, Röntgenkontrastmittel, Allergene zur Impfung, Latex und Autoantigene[31].
Eine Allergenexposition muss zu einer Sensibilisierung führen, bevor eine unmittelbare Hypersensibilitätsreaktion auftreten kann. Demzufolge tritt Anaphylaxie nicht beim ersten Allergenkontakt auf, kann aber bei wiederholter Exposition auftreten[31].
Die Autoren dieses Fallberichtes wählen die Bezeichnung anaphylaktoide Reaktion bewusst, da auch im Verlauf des Textes von einer ‚Celecoxib-spezifischen anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Reaktion’ gesprochen wird. Dieser Fall eines 49-jährigen Patienten hätte von den Autoren ebenso als anaphylaktische Reaktion bezeichnet werden können, wodurch dieser Fall dann zu den bereits bekannter Nebenwirkungen zählen würde. Somit wären für diesen Abschnitt in 81,82 % der Fälle bekannte Nebenwirkungen beschrieben.
Darüber hinaus wurde die Reaktion des Patienten auf eine weiteren COX-2 Hemmer, Rofecoxib, ein nichtsteroidales Analgetikum, Naprosyn und ein Sulfonamid, Sulfamethoxazol mit und ohne Trimetoprim geprüft. Diese Substanzen wurden vom Patienten ohne eine allergische Reaktion vertragen. Der tatsächliche Mechanismus der COX-2 Hypersensibilität bleibt daher nach wie vor unklar.
Interessanterweise sollte noch erwähnt werden, dass neben Histamin große Mengen $PGD_2$ Metaboliten bei Patienten mit systemischer Mastozytose und episodischer Hypotension resultierend in vaskulärem Kollaps, ausgeschieden werden[9]. In solchen Fällen wird neben eines Antihistaminikums ebenso ein nichtsteroidalen Agens verabreicht. Dies wiederum deutet auf eine Bedeutung von $PGD_2$ bei hypotensiven anaphylactischen Reaktionen, wozu der oben genannte Fall zählt, hin[9]. Ob und in wie fern sich eine selektive Hemmung der COX-2 auf die Synthese von $PGD_2$, produziert in Mastzellen von beiden Cyclooxigenase Isoformen[31], auswirkt bleibt offen. Für ein besseres Verständnis wäre es hilfreich die beteiligten Mechanismen durch experimentelle Untersuchungen näher zu beleuchten.

### 2.2.1.1.1.2 Medikamentenbedingter Lupus erythematodes

*Case Ref. Nr. 29*

Arzneimittelinduzierter Lupus tritt durchschnittlich im Alter von 50 Jahren, geschlechtstunspezifisch, vorzugsweise bei langsamen Acetylierern mit abruptem Symptomeintritt auf[31)]. Bei 95 % der Fälle besteht eine Arthritis/Arthralgie[31)]. Der Fall aus der Literaturrecherche betrifft eine 68-jährige Patientin mit Gonarthrose, mit arzneimittelbedingtem Lupus erythematodes. Über die Acetylierungsfähigkeit der Patientin wird nicht berichtet. Der zugrundeliegende Mechanismus eines arzneimittelbedingten Lupus ist unbekannt[31)]. Bei Hydralazin, Procainamid und Minocyclin ist nachgewiesen, bei Phenytoin und Sulfonamiden ist es wahrscheinlich, dass diese Substanzen Lupus auslösen können[31)]. Zwischen Celecoxib und Sulfonamiden besteht eine strukturelle Verwandtschaft durch die, in beiden Molekülen vorkommende Sulfonamidgruppierung in Nachbarschaft zu einem Aromaten. Zur Veranschaulichung sind beide Moleküle mit der gekennzeichneter entsprechender Struktur in Abbildung 08 dargestellt. Diese Strukturverwandtschaft wird in der aktuellen Literatur häufig zitiert. Es könnte hierdurch eine Kreuzallergie aufgrund einer Gruppenantigenität, wie sie bei p-ständigen primären Aminogruppen bekannt ist, beispielsweise in Procain, p-Aminosalicylsäure und Sulfonamiden[60)], vermutet werden. Jedoch gibt es hierfür klinisch keine Anhaltspunkte. Im Gegenteil es scheint zwischen Sulfonamiden und Celecoxib keine Kreuzallergie zu bestehen, was auch durch den oben diskutierte Fall bestätigt[28)] wird.

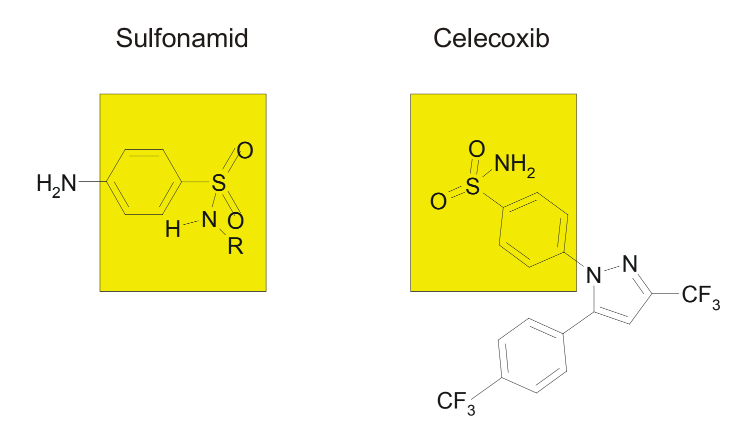



Abb. 08: Strukturformel eines Sulfonamides mit variablem Rest R und Celecoxib mit gelber Kennzeichnung der Sulfonamidgruppierung in Nachbarschaft zu einem Aromaten

Dennoch zählen NSAIDs zu den geläufigen Ursachen eines arzneimittelbedingten Lupus[72)].

### 2.2.1.1.1.3 Blaue-Gummiblasen-Nävus-Sydrom (Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome)

*Case Ref. Nr. 93*

Die Bezeichnung dieser unerwünschten Wirkung beschreibt einen speziellen Typ eines kutanen, vascularen Nävus in Verbindung mit kavernösen Hämangiomen des Gastrointestinaltraktes[31)]. Obwohl einige Fälle autosomal dominanter Vererbung dieses Syndroms berichtet werden ist eine familiäre Anamnese eher selten[31)]. Die Autoren des zu besprechenden Falles erklären, dass das häufigste

Erscheinungsbild des Blaue-Gummiblasen-Nävus-Sydrom entweder Hautlesionen oder Eisenmangelanämie sind[3].

In diesem Fall steht im Zusammenhang mit der Celecoxib Einnahme Ermattung, weshalb der 79 Jahre alte Patient in der Notaufnahme gelangte. Der Patient wies keine Symptome auf, die einen gastrointestinalen Blutverlust vermuten ließen, fühlte sich aber schwach seit Beginn der Behandlung mit Celecoxib 200 mg zweimal täglich. Die weitere Untersuchung des Patienten war unauffällig. Eine erbliche Belastung scheint bei diesem Patienten die wahrscheinlichste Erklärung. Dieser konnte aber nicht weiter nachgegangen werden, da Vater und Bruder des Patienten bereits verstorben waren. Von den Autoren wird kein weiterer Zusammenhang zwischen dem Syndrom und der Celecoxib Einnahme diskutiert, lediglich der Patient selbst berichtete einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Schwächegefühls und der Celecoxib Einnahme.

###### 2.2.1.1.1.4 Zusammenfassung

Aus der Beurteilung der arzneimittelinduzierten allergischen Reaktionen ging hervor, dass immer die selben Substanzen bzw. Arzneistoffklassen mit allergischen Reaktionen in Verbindung gebracht werden können. Unabhängig davon, ob diese Reaktionen den ganzen Körper oder die Haut betreffen. Die identifizierten, verursachenden Pharmaka stimmen hierbei mit den Angaben der, zur Beurteilung verwendeten Literatur überein[31][9][60]. Wiederholt werden u.a. folgende Arzneistoffe und Arzneistoffklassen erwähnt. Penicilline, Sulfonamide, Makrolide, Phenothiazine, Analgetika, Hydralazin, Phenytoin und Carbamazepin. Aufgrund dieser Übereinstimmung stellt sich die Frage, ob es ein Strukturmerkmal gibt, dass all diesen Substanzen gemein und für ihr allergenes Potential verantwortlich ist. Oder ob deren scheinbar vorhandenes allergenes Potential möglicherweise von der Reaktivität bestimmter, aktivierter Gruppen in den Molekülen abhängt. Es ist vorstellbar, dass aktivierte Molekülstellen im menschlichen Organismus zur Haptenbildung führten. Möglicherweise könnte eine computergestützte Prüfung des Reaktivitätsverhaltens solcher Strukturen der betreffenden Arzneistoffe herangezogen werden, um abzuschätzen, bei welchen Wirkstoffen es zur Haptenbildung kommen könnte.

Ein weiterer Grund für das Auftreten allergischer Reaktionen in Zusammenhang mit Celecoxib könnte die Akkumulation toxischer Metaboliten bei bestimmten Individuen durch enzymatischen Abbau oder die Haptenisierung durch Abspaltung elektrophiler Gruppen[34] darstellen. Da Celecoxib ein Diaryl-substituiertes Pyrazolderivat ist, das eine Sulfonamidgruppe trägt[34].

Im Verlauf der Diskussion allergischer Reaktionen konnte festgestellt werden, dass die nicht in der Fachinformation genannten Nebenwirkungen 3 (16,67 %) von insgesamt 18, hier korrekt zuzuordnenden Fällen betreffen. Es handelt sich um arzneimittelinduzierten Lupus einer 68 jährigen Patientin, um Sweet-Syndrom und um lokales Exanthem beides jeweils bei einem 57 jährigen Patienten beobachtet. Hieraus kann entnommen werden, das die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer unbekannten allergischen Arzneimittelnebenwirkung in der Altersgruppe der über 65 Jahre oder Älteren nicht höher ist, als bei Jüngeren.

Zusammenfassend kann in diesem Abschnitt festgestellt werden, dass nur der Fall des arzneimittelbedingten Lupus einen plausiblen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Symptome und der Einnahme von Celecoxib aufweist. Darüber hinaus ist theoretisch bei jedem Arzneimittel das Potential vorhanden einen arzneimittelbedingten Lupus zu induzieren.

Die anaphylaktoide Reaktion kann, wie oben festgestellt, zu den anaphylaktischen Reaktionen gezählt werden, die wiederum in der Fachinformation als Nebenwirkung bereits aufgeführt sind. Zwischen der Einnahme von Celecoxib und dem Auftreten des Blaue-Gummiblasen-Nävus-Sydrom wird selbst von den Autoren nicht der Zusammenhang einer unerwünschten Arzneimittel Wirkung postuliert. Somit ist dieser Fall zwar erwähnenswert, aber sinngemäß nicht zu den Arzneimittelnebenwirkungen zu rechnen, da hierfür wesentliche Anhaltspunkte fehlen.

Nach dieser Feststellung betreffen diesen Abschnitt „Generalisierten allergischen Reaktionen" 10 Fälle, von denen einer (10 %), der des arzneimittelbedingten Lupus nicht in der Fachinformation erwähnt wird. Aber auch in diesem Fall kann diskutiert werden, ob die Möglichkeit des Auftretens eines Lupus in Zusammenhang mit der Celecoxib Einnahme nicht bereits in der Fachinformation in dem Term „schwere allergische Reaktionen" integriert ist. Dies wäre mit Hilfe der MedDRA Terminologie genau festzustellen. Leider besteht in dieser Arbeit nicht die Möglichkeit dies zu recherchieren, da das Medical Dictionary for Regulatory Activities für die Pharmazeutische Industrie entwickelt wurde. Aus klinischer Sicht ist arzneimittelbedingter Lupus sicherlich den schweren allergischen Reaktionen zuzurechnen.

Somit werden bei den generalisierten allergischen Reaktionen eigentlich in jedem Fall (100 %) bereits bekannte und bewertete Arten von unerwünschten Wirkungen mit Celecoxib beschrieben.

#### 2.2.1.1.2 Allergische Reaktionen der Haut

Insgesamt erscheinen bei den Einzelfällen 9 Berichte die hier zugeordnet werden können. Es handelt sich um je 2 Fälle Sweet-Sydrom und kutane Vasculitis sowie je ein Fall Überempfindlichkeit gegenüber Celecoxib, Überempfindlichkeitsreaktion der Haut, lokalisiertes Exanthem, Erythema multiforme und toxisch epidermale Nekrolyse. Hiervon werden in der Fachinformation nicht explizit Sweet-Sydrom, lokales Exanthem und kutane Vasculitis erwähnt. Dies betrifft 5 Fälle, d.h. 55,56 % der hier zugeordneten Einzelfälle.

Bisher wurde in der medizinischen Literatur wenig über die kutanen Nebenwirkungen von Celecoxib berichtet[33)].

##### 2.2.1.1.2.1 Sweet-Sydrom

*Case Ref. Nr. 146*

*Case Ref. Nr. 171*

Arzneimittelinduziertes Sweet-Syndrom gehört zu den neutrophilen Reaktionen[31)]. In beiden Fällen aus der Literaturrecherche weisen die Autoren auf die Sulfonsäuregruppierung als mögliche Ursache für die allergische Reaktion hin, da die übrigen bekannten Fälle von arzneimittelinduziertem Sweet-Syndrom mit der Kombination Sulfamethoxazol-Trimetoprim beschrieben werden. In diesem

Fallbericht schlussfolgern die Autoren eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer allergischen Reaktion im Zusammenhang mit Celecoxib aufgrund bestehender Allergie gegenüber Sulfonamiden. Diese Schlussfolgerung würde sich aber aufgrund der weiter oben beschriebenen Fälle, in denen eine Kreuzreaktion als weniger wahrscheinlich dargelegt wird, relativieren.

Die Vermutung liegt nahe, dass die hier, aus unterschiedlichen Literaturstellen beschriebenen Fälle ein und denselben Fall eines 57 jährigen Patienten berichten. Dieser wird von Fye et al. in zwei verschiedenen Journalen veröffentlicht und erscheint in der durchgeführten Recherche als zwei verschiedene Publikationen. Leider werden durch solche Gegebenheiten Häufigkeitsangaben zu ungunsten des Arzneimittels verschoben. Bei den unter 1.2 „Allergische Reaktionen der Haut“ aufgeführten Angaben muss es demnach korrekt heißen, dass dieser Rubrik insgesamt 8 Einzelfälle zugeordnet werden können und es sich bei den nicht in der Fachinformation genannten Nebenwirkungen nur um einen, tatsächlich aufgetretenen Fall von Sweet-Syndrom handelt.

#### 2.2.1.1.2.2 Lokales Exanthem

*Case Ref. Nr. 26*

Es handelt sich in diesem Fall um einen 57 Jahre alten Mann, der sieben Tage nach Einnahme von täglich 200 mg Celecoxib wegen des Auftretens einer allergischen Hautreaktion vorgestellt wurde. Der Patient erhielt zeitgleich keine weiteren Medikamente und zeigte in der Vergangenheit keine allergischen Reaktionen bei mehrfacher Einnahme von Sulfonamiden. Die von den Autoren diagnostizierte Reaktion wird durch ein oder mehrere, scharf abgegrenzte erythematöse Lesionen, in denen nach Auflösung der akuten Entzündung eine Hyperpigmentierung auftritt, charakterisiert[9)]. Bei wiederholtem Auslösen der Reaktion tritt die Lesion an der selben Stelle auf, die Lesion ist sozusagen ‚lokal’[9)]. Lokale Exantheme wurden in Zusammenhang mit Phenolphthalein, Sulfonamiden, Tetracyclinen, Phenylbutazon, NSAIDs und Barbituraten beobachtet[9)].

Nachdem der Patient während dem Auftreten der Symptome nur Celecoxib einnahm und diese sieben Tage nach Beginn der Einnahme auftraten, besteht kein Zweifel daran, dass in diesem Fall Celecoxib die allergische Reaktion auslöste.

#### 2.2.1.1.2.3 Cutane Vasculitis

Vasculitiden stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die durch den gemeinsamen Befund destruktiver entzündlicher Prozesse in den Wänden von Blutgefäßen verbunden sind[31)]. Gemäß der aktuellen Klassifikation sind 20 verschiedene Formen primärer Vasculitis bekannt, wozu auch die kutane leukozytoklastische Angiitis („Hypersensibilitätsvasculitis“) zählt[31)]. Basierend auf dieser Definition systemischer Vasculitiden aus einem anerkannten Werk der medizinischen Literatur, können auch die beiden Fälle kutaner Vasculitis als bekannt gewertet werden. Da der Überbegriff ‚Vasculitis’ als Immunreaktion unter den sehr seltenen Nebenwirkungsberichten und Einzelfällen in der Fachinformation von Celecoxib aufgeführt ist. Dennoch sollen die beiden Fälle diskutiert werden.

*Case Ref. Nr. 110*

Dieser Fall betrifft eine 76 Jahre alte Patientin, die als multimorbide bezeichnet werden kann und nach Meinung der Autoren das Bild einer leukozytoklastischen Vasculitis der unteren Extremitäten zeigte. Celecoxib kommt mit größter Wahrscheinlichkeit als auslösendes Agnes in Frage, da Omeprazol trotz mehrfacher Einnahme einige Jahre zuvor nicht zu Nebenwirkungen führte und die Symptome drei Wochen nach dem Absetzten von Celecoxib und Omeprazol rückgängig waren[34)]. Dennoch erwähnen Gscheidel et al., dass mit Omeprazol Nebenwirkungen, wie Exanthem, Urticaria und seltene Fälle von Vasculitis berichtet werden. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Harmlosigkeit dieses Wirkstoffes bezüglich kutaner Nebenwirkungen nicht bestätigt werden könne und dass es zu allergischen und toxischen Reaktionen kommen könne. Diesem Hinweis ist hinzuzufügen, dass der Wirkstoff in den offiziellen Texten in keiner Weise als harmlos dargestellt wird und das sehr wohl auch auf die Möglichkeit schwerer allergischer Reaktionen sowie Vasculitis als Immunreaktion hingewiesen wird[18)].

*Case Ref. Nr. 149*

In diesem Fall wird bei einem 66-jährigen Patienten leukozytoklasitische Vasculitis, zwei Woche nach Beginn der Einnahme von Celecoxib, diagnostiziert. Laut den Autoren ist dies der erste Bericht einer kutanen Vasculitis als Nebenwirkung von Celecoxib. Über die Einnahme weiterer Medikamente wird in der Veröffentlichung keine Angabe gemacht.

2.2.1.1.2.4 Zusammenfassung

Gemäß der Bewertung der bei diesem Unterpunkt diskutierten Fälle verändern sich die Angaben folgendermaßen. Streng genommen dürfen, wie oben bereits erläutert unter 1.2 „Allergische Reaktionen der Haut“ nur 8 Fällen aufgeführt werden, wegen des doppelt erscheinenden Falls Sweet-Syndrom. Weiterhin sind die 2 Fälle kutane Vasculitis als durch die Fachinformation bekannt zu bewerten. Somit wird nur je 1 Fall Sweet-Syndrom und lokales Exanthem berichtet, dessen Nebenwirkung nicht in der Fachinformation beschrieben ist. Hieraus ergibt sich, dass bei allergischen Hautreaktionen nur in 2 von 8 Fällen (25 %) nicht aufgeführte Nebenwirkungsfälle berichtet werden, nicht wie oben zunächst angenommen in 55,56 % der Fälle.

2.2.1.2 Niere und Harntrakt

Das Ergebnis der Suche umfasst 14 Fälle unerwünschter Wirkungen welche die Niere und den Harntrakt betreffen, d.h. 21,54 % aller berichteten Nebenwirkungsfälle. 10 dieser Fälle (71,43 %) betreffen ältere Patienten, worunter sich 7 Patientinnen befinden. Der Fall einer Hyperkaliämie wird diesem System zugeordnet, obwohl diese gemäß ICD 10 im Abschnitt V. „Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten“ aufgeführt wird, da der Kaliumhaushalt durch die Niere reguliert wird. Die Fachinformation gibt zu diesem Körpersystem abnormale Nierenfunktionstests (Kreatinin erhöht, Blut-Harn-Stickstoff erhöht, Hyperkaliämie) und akutes Nierenversagen an. Damit sind in 8 Fällen (57,14 %) bereits bekannte Nebenwirkungen beschrieben. Hierbei handelt es sich in 7 Fällen um akutes Nierenversagen und in einem um Hyperkaliämie.

Die übrigen 6 Einzelfälle beschreiben jeweils in einem Fall membranöse Glomerulopathy, Papillennekrose, nephrotisches Syndrom und akute interstitielle Nephritis, Oligurie sowie 2 Fälle akute interstitielle Nephritis.

2.2.1.2.1 Membranöse Glomerulopathy

*Case Ref. Nr. 48*

Eine der Hauptursachen des idiopathisch nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen, Häufigkeit 30 bis 40 % ist die membranöse Glomerulopathy[31)]. Weiterhin werden Infektionen, systemische Autoimmunerkrankungen, Neoplasmen, Arzneimittel und andere verschiedene Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus und Morbus Crohn in Verbindung gerbacht[31)]. Bei Arzneimitteln werden Gold, Penicillamine, Captopril, NSAIDs, Probenecid, Trimethadion, Chlormethiazol und Quecksilber genannt[31)]. Bei der hier beschriebenen 78-jährigen Patientin besteht seit 22 Jahren eine Hypertonie. Komplikationen bei Bluthochdruck sind sekundäre Organschädigungen anderer Organe[15)]. Bei unbehandelter Krankheit sterben ca. 10 - 15 % durch Entwicklung einer Niereninsuffizinez[15)]. Es könnte bei dieser Patientin eine Vorschädigung der Niere vorgelegen haben. Diese mögliche Ursache wird von den Autoren nicht in Betracht gezogen. Außerdem liegen 7 Monate zwischen dem Beginn der Celecoxib Einnahme und der Entwicklung der Symptomatik. Die Patientin hatte eine 24-Stunden-Eiweißausscheidung von 4,5 g/d, also eine großen Proteinurie. 1 Monat nach Absetzten von Celecoxib sank die 24-Stunden-Eiweißausscheidung deutlich, auf 1,6 g/d, womit Celecoxib sicherlich als mit auslösender Faktor der membranösen Glomerulopathy gelten kann.

2.2.1.2.2 Papillennekrose

*Case Ref. Nr. 53*

Zu den tubulointerstitiellen Erkrankungen der Niere zählt auch Papillennekrose[9)]. Diese wird gelegentlich mit Hematurie und sogar mit Nierenkolik, infolge einer Obstruktion des Ureter durch nekrotisiertes Gewebe, assoziiert[9)]. Eine renale Papillennekrose tritt vor allem bei Entzündungen der Nieren in Kombination mit Diabetes mellitus sowie bei Schmerzmittelmissbrauch, bezeichnet als Analgetikanephropathie auf[96)]. Die Anfälligkeit der renalen Papille durch Phenacetin Schaden zu nehmen wird auf die Ausbildung eines Gradienten des Acetaminophenmetaboliten zurückgeführt, der in der Papillenspitze zehnfach höhere Konzentrationen als im renalen Kortex erreicht[9)]. Dieser Konzentrationsgradient bewirkt eine passive Reabsorptionsprozess des Toxins[31)]. Aspirin schädigt die Niere durch die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in renalen Mitochondrien und durch die Hemmung der Synthese der renalen Prostaglandine, die als endogene renale Vasodilatoren stark wirksam werden[9)]. Analgetika Nephrophatie kommt etwa drei bis fünf mal öfter bei Frauen als bei Männern vor[9)15)]. Aus epidemiologischer Sicht ist somit die Diagnose des zugrundeliegenden Falles plausibel. Des Weiteren besteht normalerweise ein direkter Zusammenhang zwischen der Gesamtmenge der eingenommenen Analgetika und dem Ausmaß der Nierenbeeinträchtigung[9)]. In dem vorliegenden Fall ist eine Nephropathie durch Analgetikabusus sehr wahrscheinlich, da die 61-jährige Patientin außer Celecoxib noch Phenacetin und zum Zeitpunkt der Einlieferung zusätzlich

Naproxen nach Bedarf einnahm. Darüber hinaus können die Autoren sehr detailliert andere Ursachen ausschließen.

Ob Analgetika ebenfalls Nierenerkrankungen auslösen, wenn sie als Monopräparate eingenommen werden, d.h. wenn nur ein weiterer Wirkstoff dieser Substanzklasse, zusätzlich zu Phenacetin (=Acetaminophen) eingenommen wird, ist umstritten[9)]. Jüngste Berichte deuten darauf hin, dass regelmäßiger Gebrauch von Phenacetin und eventuell auch regelmäßiger Gebrauch von NSAIDs das Risiko einer terminale Niereninsuffizienz um das Zwei- bis Dreifache erhöhen[9)]. Diese Informationen stellen die Behauptung der Autoren, dass keine der weiteren Medikamente der Patientin mit ihrem Zustand in Verbindung gebracht werden könne, in Frage. Dagegen ist es auch wahrscheinlich, dass Phenacetin nach dem oben beschriebenen Mechanismus die Niere beeinträchtigte, die renale Prostaglandinsynthesehemmung durch Celecoxib die Aufrechterhaltung der Homöostase erschwerte und die gelegentlich zusätzliche Einnahme von Naproxen den beschriebenen Zustand der Patientin herbeiführte.

#### 2.2.1.2.3 Nephrotisches Syndrom und akute interstitielle Nephritis

*Case Ref. Nr. 82*

Eine große Anzahl Pharmaka schädigen die glomeruläre Filtrationsbarriere, induzieren Proteinurie und nephrotisches Syndrom[9)]. NSAIDs sind für eine Vielzahl renaler Nebenwirkungen, einschließlich hämodynamisch vermitteltem akuten Nierenversagen, Salz und Wasser Retention, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Papillennekrose, akute interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom und terminale Niereninsuffizienz bekannt[9)]. Nephrotisches Syndrom und akute interstitielle Nephritis treten hierbei häufig gleichzeitig auf[9)]. Im vorliegenden Fall handelt es sich um einen 59 Jahre alten Mann mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Diagnose der Autoren ist anhand der Biopsieergebnisse zweifelsfrei korrekt. Gegen Diabetes als Ursache der Symptomatik wird mit der Tatsache argumentiert, dass das plötzliche Auftreten eines schweren nephrotischen Syndroms untypisch für diabetische Nephropathie sei[2)]. Die Autoren räumen aber ebenso die Möglichkeit einer idiopathischen Genese ein[2)].

Üblicherweise löst sich eine NSAID induzierte Nierenerkrankung nach Absetzten des Medikaments auf[9)]. Anders in diesem Fall, als der Patient auch 6 Wochen nach Absetzten von Celecoxib noch immer eine ausgeprägte Proteinurie und Ödeme aufwies. Erst auf die Gabe von Prednisolon 60mg/d hin erfuhr der Patient eine deutliche Besserung.

Da die Nebenwirkung erst ein Jahr nach regelmäßiger Einnahme von Celecoxib auftrat kann an dieser Stelle natürlich über die Auswirkungen des Langzeitgebrauchs des Medikaments spekulieren werden. Personen mit zusätzlichen Risikofaktoren für renale Erkrankungen weisen eventuell ein erhöhtes Risiko für renale Komplikationen bei Einnahme eines NSAID auf. Fraglich ist hierbei, ob auch ein Alter über 65 Jahre als Risikofaktor angesehen werden muss.

#### 2.2.1.2.4 Akute interstitielle Nephritis

Der Symptomkomplex akutes Nierenversagen ist durch schnelles Absinken der glomerulären Filtrationsrate, Retention stickstoffhaltiger Ausscheidungsprodukte sowie durch Störung des

extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, des Elektrolythaushaltes und des Säure-Base Gleichgewichtes charakterisiert[9)]. Hierbei werden prärenales, intrinsisches und postrenales akutes Nierenversagen unterschieden[9)]. Eine der Hauptursachen für intrinsisches akutes Nierenversagen ist interstitielle Nephritis[9)]. Bei älteren Patienten, Patienten mit bestehender chronischer Niereninsuffizienz, verminderter zirkulierender Blutmenge, oder bei gleichzeitiger Gefährdung durch andere Toxine ist die Inzidenz für akutes Nierenversagen durch Nephrotoxine erhöht[9)]. Die Äthiologie der akuten abakteriellen interstitiellen Nephritis ist uneinheitlich. Ein Teil der Fälle ist idiopathisch bedingt, ein großer Teil der Erkrankungen wird aber von allergischen Faktoren ausgelöst, häufig liegt dabei eine nachweisbar erhöhte IgE-Konzentration im Serum vor[15)]. Strukturell verschiedenste Pharmaka können akutes Nierenversagen verursachen, die durch Auslösen einer allergischen interstitiellen Nephritis, eine Erkrankung, die durch Granulozyten-, Makrophagen-, und/oder Lymphozyteninfiltration des tubulären Interstitiums und interstitielle Ödeme charakterisiert ist[9)]. Die häufigste Ursache hierfür sind Antibiotika (z.B. Penicilline, Cephalosporine, Trimetoprim, Sulfonamide, Rifampizin) und nichtsteroidale Antiphlogistika[9)]. Allerdings finden sich bei medikamentös bedingten interstitiellen Nephritiden häufig auch Zeichen einer extrarenalen Hypersensitivitätsreaktion[15)].

*Case Ref. Nr. 48*

Im Fall dieses 71-jährigen Mannes liegen in der Historie keine anderen Ursachen für das Auftreten der beschriebenen Symptomatik nahe, dennoch kann die bestehende, anscheinend unbehandelte Hypercholesterolämie das Risiko für akutes intrinsisches Nierenversagen, neben dem Alter des Patienten, erhöht haben. In diesem Fall werden weiter keine extrarenalen Hypersensitivitätsreaktion erwähnt. Markowitz et al. stützen ihre Diagnose einer NSAID induzierte akute interstitiellen Nephritis auf hierfür charakteristische Befunde, wie länger andauernde Einnahme der Substanz vor Entwicklung der Symptomatik, Fehlen von Rash, Fieber oder eines Lymphozyten reichen interstitiellen Infiltrates mit nur vereinzelten Eosinophilen und die Auflösung der Niereninsuffizienz nach Absetzten von Celecoxib[51)]. Die genannten Charakteristika entnehmen die Autoren einer Arbeit aus dem Jahr 1987 von Pirani et al.[69)]. In dieser Arbeit wurden klinische und pathologische Befunde einer NSAID assoziierten akuten interstitiellen Nephritis verglichen mit denen einer akuten interstitiellen Nephritis nach Behandlung mit β-Lactamantibiotika. Streng genommen dürfen die in dieser Arbeit gefundenen Charakteristika nur als Unterscheidungskriterium zu einer β-Lactamantibiotika assoziierten akuten interstitiellen Nephritis dienen.

*Case Ref. Nr. 117*

In diesem Fall einer 73-jährigen Patientin bestand bereits Diabetes mellitus Typ 2 sowie Bluthochdruck, wodurch eine eindeutige Ursache für diese akute interstitielle Nephritis nur schwer festgelegt werden kann. Der zeitliche Zusammenhang einer regelmäßigen Einnahme von Celecoxib 4 Wochen vor dem Auftreten der beschriebenen Symptomatik deutet darauf hin, dass die bestehenden Erkrankungen der Patientin das Risiko für akutes Nierenversagen durch die Einnahme eines potentiell nephrotoxischen Arzneimittels erhöhten und zu einer interstitiellen Nephritis führten. Auch die Autoren erläutern, dass verschiedene Faktoren zu dem Schweregrad der akute interstitielle Nephritis bei dieser Patientin beitrugen, wie z.B. der Gebrauch von Valsartan einem Angiotensin II

Rezeptorblocker, der zu hämodynamischen Veränderungen und dadurch zur akuten interstitiellen Nephritis beitragen könnte.

###### 2.2.1.2.5 Postoperative Oligurie

*Case Ref. Nr. 159*

Hierbei handelt es sich um einen 67-jährigen Patienten, bei dem 72 Stunden nach einer Operation eine Harnmenge von 15 bis 20 ml pro Stunde festgestellt wird, was einer Menge von 360 bis 480 ml in 24 Stunden entspricht. Eine Oligurie wird definiert als eine Harnausscheidung unter 500 ml in 24 Stunden[73)]. Oligurie kann jede Form von akutem Nierenversagen begleiten und ist durch eine schlechtere Prognose gekennzeichnet[9)]. Im vorliegenden Fall wird leider keine Angabe über die Menge der Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Operation und keine Aussage über den Volumenstatus des Patienten vor der Operation gemacht. Gerade bei älteren Patienten sollte generell ein verminderter Volumenstatus bedacht werden. In wie fern Celecoxib entscheidend zur Oligurie beitrug ist schwer zu beurteilen. Die Autoren postulieren zwar, dass Celecoxib signifikanten zur Oligurie beitrug, räumen aber ein, dass ein vor der Operation abgesetzter ACE-Inhibitor auch zur Symptomatik beigetragen haben kann.

###### 2.2.1.2.6 Zusammenfassung

In den hier zugeordneten Fällen beträgt das Durchschnittsalter der Patienten 68,17 Jahre. Die Nebenwirkungen, welche diesem Körpersystem zugeordnet werden konnten und noch nicht durch Informationstexte zu dem Wirkstoff bekannt gemacht wurden, betreffen eindeutig die Altersgruppe der ab 65 Jährigen. Abschließend soll auf eine sich abzeichnende Tendenz hingewiesen werden, wonach Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für Nierenerkrankungen, durch die Gabe potentiell nephrotoxischer Substanzen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten renaler Nebenwirkungen haben.

##### 2.2.1.3 Verdauungstrakt

Insgesamt können 10 Fälle diesem System zugeordnet werden, was 15,38 % aller beschriebenen unerwünschten Wirkungen entspricht. 8 (80 %) der Fälle sind bei älteren Patienten beschrieben, davon 3 bei älteren Frauen.

In 6 Fällen (60 %) werden Nebenwirkungen beschrieben, die als offiziell bekannt gewertet werden können und in der deutschen Fachinformation im Abschnitt 4.3 „Nebenwirkungen“ mit Häufigkeitsangaben aufgelistet sind. Hierbei handelt es sich um Ösophagitis, gastrointestinale Blutung, Ulceration, intestinale Perforation und akute Pankreatitis.

Bei den restlichen 4 Fällen, welche Nebenwirkungen am Verdauungstrakt beschreiben, handelt es sich um gastrointestinale Blutung in Verbindung mit Hypoprothormbinämie, Gastropathie und um 2 Fälle einer aufflammenden entzündlichen Darmerkrankung.

2.2.1.3.1 Gastrointestinale Blutung und Hypoprothormbinämie

*Case Ref. Nr. 212*

Im Falle der gastrointestinalen Blutung und Hypoprothrombinämie wird zurecht von der Autoren diskutiert, dass eine zugrundeliegende Ulkuserkrankung nicht ausgeschlossen werden kann, die gastrointestinale Blutung aber wahrscheinlich durch eine Hypoprothrombinämie hervorgerufen wurde. Aufgrund einer Endoskopie vermuteten die Autoren dennoch, dass die Ursache der Blutung bei diesem 71-jährigen Patienten eine durch Celecoxib ausgelöste Gastropathie, in Verbindung mit einer, durch Hypoprothrombinämie begünstigten Blutungsneigung war. Als mögliche Ursachen der Hypoprothrombinämie sah man eine Arzneimittelinteraktion bei der Metabolisierung von Warfarin, Cimetidin und Celecoxib, oder eine eingeschränkte Fähigkeit des Patienten zur Metabolisierung von Warfarin.

In der Fachinformation eines Warfarin haltigen Arzneimittels wird mitgeteilt, dass nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika möglicherweise die Antikoagulationseffekte von Warfarin verstärken und bzw. oder jede gastrointestinale Blutung verschlimmern[19)]. Warfarin liegt als etwa 50 %-iges Racemat vor[49)]. Davon wird (S)-Warfarin mittels CYP3A4 zu 10-Hydroxywarfarin hydroxyliert wird, welches über CYP2C9 weiter metabolisiert wird[49)]. Celecoxib wird ebenso über CYP2C9 metabolisiert[18)]. Damit bestehen die Möglichkeiten einer Interaktion für den Abbau von Warfarin und Celecoxib und einer genetischen Disposition des Patienten für das CYP2C9 Enzym. Läge bei dem Patienten eine genetische Variation für CYP2C9 vor, wäre eine eingeschränkte Metabolisierungsfähigkeit für Warfarin während der 36-monatigen Therapie wahrscheinlich klinisch in Erscheinung getreten. Dagegen zeigte der Patient während dieses Zeitraums eine konstante Prothrombinzeit und scheinbar keine Anzeichen einer Hypoprothrombinämie.

Dennoch kann die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden eingeschränkten Metabolisierungsfähigkeit für CYP2C9 nicht vollständig ausgeschlossen werden. Da ein entsprechendes klinisches Erscheinungsbild (Hypoprothrombinämie) nicht zwangsläufig während der Therapie mit einer Substanz, welche über das entsprechende Enzym abgebaut wird, auftreten muss. Symptome könnten auch erst bei einer zusätzlichen Beanspruchung des Systems auftreten, da es sich meist nicht um einen vollständigen Defekt auf beiden Allelen des CYP2C9 Gens handelt, sondern um genetische Variationen, welche mit einer verminderten Funktion des Enzyms einhergehen. Der genetische Polymorphismus des CYP2C9 betrifft allerdings weniger als 1 % der Bevölkerung[18)]. Somit kann die Wahrscheinlichkeit einer pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktion, die auf einer Metabolisierung über Cytochrom P 450 Enzyme beruht, individuell verschieden sein. Aus diesem Grund wird auch in de Fachinformation von Celebrex® im Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ darauf hingewiesen, dass vor allem bei älteren Patienten, die gleichzeitig mit Celecoxib Warfarin erhielten, Fälle von Blutungen in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit beschrieben wurden.

2.2.1.3.2 Gastropathie

*Case Ref. Nr. 246*

Der als „Gastropathy Due to Celecoxib“ bezeichnete Fallbericht beschreibt eine 69-jährige Patientin, die nach zwei *H. pylori* Eradikationstherapien innerhalb von sechs Wochen mit Lansoprazol, Amoxicillin und Clarythromycin, 2 Wochen nach dem Ende der zweiten Therapie mit schweren epigastrischen Schmerzen vorgestellt wird. Laut den Autoren handelt sich um eine, nach endoskopischen und histologischen Befunden charakteristische, NSAID induzierte Gastropathie, die auf Celecoxib zurückgeführt wird, welches die Patientin seit sechs Wochen einnimmt. Im Zusammenhang mit dem diagnostischen Befund, der vorangegangenen *H. pylori* Infektion, sowie den gelösten Beschwerden eine Woche nach Absetzen von Celecoxib und Gabe von Omeprazol kann höchstwahrscheinlich davon ausgegangen werden, dass die Beschwerden durch die Einnahme von Celecoxib ausgelöst wurden. Außerdem kann man laut dem Bericht davon ausgehen, dass bereits zwei Wochen vor der Präsentation, keine anderen Arzneimittel als Celecoxib angewendet wurden.

Es ist bekannt, das eine Infektion mit *H. pylori* eine chronische Gastritis hervorruft[9]. Weiterhin ist bekannt, dass an Heilungsprozessen der Magenschleimhaut Prostaglandin $E_2$ beteiligt ist, welches auch durch COX-2 gebildet wird[31)9)]. Wird nun diese Stoffwechselaktivität durch Gabe eines COX-2 Inhibitors blockiert, könnte es im Heilungsprozess zu Störungen kommen, die sich durch gastrointestinale Beschwerden äußerten, wie sie in diesem Fall beschrieben werden[57]. Eine Reinfektion mit *H. pylori* als weitere mögliche Ursache der beschriebenen Gastropathie konnte ausgeschlossen werden, da Mohammed et al. berichten, dass *H. pylori* nicht nachzuweisen war als die Patientin vorgestellt wurde. Was von den Autoren nicht erwähnt wird ist, dass bei manchen Patienten mit dieser Symptomatik auch psychogene Ursachen, Intoleranzen oder Nahrungsmittelallergien wahrscheinlich sind[15], was sich aber für diesem Fall nicht beurteilen lässt.

2.2.1.3.3 Aufflammende entzündliche Darmerkrankung

Die beiden Fälle der aufflammenden entzündlichen Darmerkrankung betreffen eine 80-jährige Frau, die seit 50 Jahren an Colitis ulcerosa leidet und eine 35-jährige Frau, die seit 19 Jahren an Morbus Crohn leidet. In beiden Fällen ist die Diagnose sicherlich eindeutig. In aktuellen Lehrbüchern wird beispielsweise für die Therapie von Colitis ulcerosa erwähnt, dass „als Schmerzmittel die üblichen Analgetika dienen“, allerdings mit der Einschränkung, dass Vorsicht bei der Verabreichung von Analgetika bei schweren Erkrankungen geboten ist, wenn auf diese Weise das Krankheitsbild verschleiert wird[15]. Im Zusammenhang mit nicht selektiven NSAIDs gibt es zahlreiche Berichte über das Aufflammen entzündlicher Darmerkrankungen, der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch unklar[7]. Man weiß heute, dass COX-2 bei entzündlichen Prozessen in den jeweils betroffenen Geweben stark erhöht exprimiert wird[93]. Dies scheint sich in manchen Geweben positiv auf den Heilungsprozess auszuwirken, was bereits im Tiermodell nachgewiesen wurde[93]. Einerseits wäre es denkbar, dass durch die Hemmung der COX-2 mittels COX-2 Inhibitoren und damit der Prostaglandinsynthese, der entzündliche Prozess unterdrückt wird und sich dadurch die Symptomatik der Erkrankung bessert. Andererseits wird bei einigen experimentellen Modellen der Colitis von einem

erneuten Aufflammen der Erkrankung, ausgelöst durch NSAIDs berichtet[93)]. Anhand dieser Kenntnisse könnte die Hypothese erhoben werden, dass der Gebrauch von COX-2 Hemmern im symptomfreien Intervall zu einem Aufflammen der Erkrankung führen kann, falls COX-2 Stoffwechselprodukte an diversen Heilungsprozessen beteiligt sind und sich der Gebrauch von COX-2 Hemmern bei aktiven Erkrankungszuständen nicht negativ auswirkt, sondern eventuell sogar die entzündlichen Prozesse eindämmt. Diese Annahme würde durch die beschriebenen Fällen bestätigt, da sich beide Patientinnen in einem symptomfreien Intervall einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung befanden, die Erkrankung kurz nach der Einnahme eines COX-2 Inhibitors aufloderte und einer Besserung der Symptome fünf bzw. zehn Tage nach dem Absetzten von Celecoxib ohne eine weitere Veränderung in der Medikation eintrat.

*Case Ref. Nr. 184*

Der zeitliche Zusammenhang mit der Celecoxib Therapie, sowie die Besserung nach dessen Absetzen ohne Veränderungen der Medikation der entzündlichen Darmerkrankung, weisen stark auf einen kausalen Zusammenhang hin. Die Autoren entwarfen die Hypothese, dass Patienten mit aktiven entzündlichen Darmerkrankungen eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung bei NSAID Gebrauch erfahren, was hingegen bei Patienten in einem symptomarmen Intervall der Erkrankung nicht der Fall ist. Bonner et al. sind der Meinung, dass sich Ihre Annahme auf die berichteten Fälle anwenden ließe, da die 80-jährige Patientin 4 Monate vor der Einnahme von Celecoxib ein diagnostisch gesichertes Aufflammen ihrer Erkrankung erfuhr und die 35-jährige Patientin einen chronisch aktiven Krankheitsverlauf aufwies, der nur marginal mit Azathioprin kontrolliert werden konnte. Ob sich die oben aufgestellte Hypothesen oder die der Autoren besser auf die Fälle der beiden Patientinnen anwenden lässt ist schwer zusagen, da aus dem Artikel leider keine detaillierte Krankheitsgeschichte hervorgeht, was notwendig wäre um zunächst den Status der Erkrankungsphase eindeutig zu bestimmen. Weitere ähnliche Fälle sollten genau untersucht werden, mit dem Ziel eine passende Hypothese zu kreieren, welche dann in experimentellen und klinischen Studien untersucht werden könnte.

#### 2.2.1.3.4 Zusammenfassung

Eine Interaktionsmöglichkeit mit Warfarin sollte in jedem Fall einer Therapie mit Celecoxib bedacht werden. In den informativen Texten des Arzneimittels wird hierauf ausdrücklich hingewiesen. Über die Möglichkeit der Beteiligung von COX-2 Produkten an Heilungsprozessen der Magenschleimhaut und die diesbezüglichen Auswirkungen einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren sollte durch experimentelle und klinische Studien näheres herausgefunden werden. Auch bekannt ist, dass bei Therapie mit NSAIDs und dem Vorliegen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen generell Vorsicht geboten ist. Das Durchschnittsalter der Patienten in den 4 hier diskutierten Fällen beträgt 63,75 Jahre. Bedenkt man, dass die 35-jährige Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung diesen Durchschnitt mit prägt und das durchschnittliche Alter der übrigen Patienten 73,33 Jahre beträgt deutet dies auf die Tendenz eines erhöhten Risikos der hier diskutierten unerwünschten Wirkungen für ältere Patienten hin.

### 2.2.1.4 Kardiovaskularsystem

Diesem System können 8 Fälle, also 12,31 % der gesamten Fälle zugeordnet werden. 2 (25 %) dieser Fälle berichten von älteren Patientinnen. Bei den beschriebenen Nebenwirkungen dieses Systems handelt es sich um 3 Fälle mit Thrombose, 3 Fälle mit Torsade de Pointes Arrhythmie, einen Fall mit arzneimittelinduziertem Bluthochdruck und einen Fall einer Lungenembolie. Von diesen Nebenwirkungen wird in der Fachinformation nur auf Bluthochdruck hingewiesen. Die nicht in der Fachinformation genannten Nebenwirkungen betreffen 7 Fälle, davon in 2 Fällen älteren Patientinnen.

#### 2.2.1.4.1 Torsade de Pointes Arrhythmie

Der Begriff Torsade de Pointes (TdP) bezieht sich auf die Morphologie einer ventrikulären Tachykardie, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sich im EKG die QRS-Komplexe periodisch in Größe und Richtung ändern, sich also um die Grundlinie zu drehen scheinen[31)15)]. Diese Art Kammertachykardie ist oft selbstlimitierend und als solche Ursache für Synkopen, sie kann aber auch in Kammerflimmern degenerieren und so zum plötzlichen Herztod führen[15)]. Tachykarde Anfälle können durch verschiedenste Toxine, Angstgefühl, Unruhe oder andere, nicht toxische Zustände, oft durch eine sympathische Stimulation, wie Erregung oder körperliche Belastung verursacht werden und sind daher kein hilfreicher Befund[31)15)]. Man unterscheidet bei diesem Syndrom eine angeborene und eine erworbene Form[15)]. Ursachen der erworbenen Form sind unter anderem Medikamente, wie Antiarrhytmika und trizyklische Antidepressiva und Elektrolytstörungen, wie Hypokaliämie und Hypomagnesiämie[15)].

*Case Ref. Nr. 108*

In der genannten Literaturstelle werden drei Fälle von Torsade de Pointes berichtet. Im Fall einer 76 Jahre alten Patientin bestehen allerdings Hinweise für das Vorliegen der angeborenen Form dieser Kammertachykardie. Dennoch tritt das Syndrom 3 Tage nach der erstmaligen Einnahme von Celecoxib erneut auf. Die Autoren bewerteten einen Zusammenhang bei dieser Patientin als wahrscheinlich. Auch bei der 81 jährigen Patientin wird ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Celecoxib und dem Auftreten einer Torsade de Pointes Tachykardie drei Tage später als wahrscheinlich eingestuft. Allerdings liegen bei dieser Patientin keine Anhaltspunkte für eine angeborenen Form dieser Tachykardie vor. Bei dem 43 Jahre alten Mann wurde die TdP als mögliche Nebenwirkung von Celecoxib eingestuft, da die Symptome vier Tage nach Therapiebeginn eintraten und nach Absetzten des Medikament verschwanden und nicht wiederkehrten. Eine mechanistische Begründung für die beiden letzteren Fällen wäre die Entwicklung einer Elektrolytstörung durch Einnahme von Celecoxib, welche bei diesen Patienten zum Auftreten einer Tachykardie führte. Da Palpitationen als Nebenwirkung von Celecoxib bekannt sind könnte bei speziellen Patienten für tachykarde Nebenwirkungen ein ähnlicher Mechanismus zugrunde liegen, welcher anstelle zu Palpitationen zu Tachyarrhytmien führt.

2.2.1.4.2 Thrombose

Es handelt sich bei diesen drei Einzelfällen um Frauen, deren durchschnittliches Alter 40 Jahre beträgt. Bei jeder der Patientinnen wird in der Vorgeschichte das Raynaud-Syndrom diagnostiziert. Bei diesem Syndrom handelt es sich um rezidivierende Attacken in Form einer Ischämie der Finger, die durch Kälte oder Stress ausgelöst werden[15)]. Man unterscheidet das Primäre, rein vasospastische von dem sekundären Raynaud-Syndrom, als Ausdruck einer Grundkrankheit mit Veränderungen von Fließbedingungen und Fließeigenschaften des Blutes, häufig in Kombination mit organischen Digitalartherienveränderungen[15)]. Das primäre Raynaud-Syndrom findet sich zweimal häufiger bei Frauen als bei Männern, manifestiert sich postpubertär und klingt in der Menopause ab, das Sekundäre Raynaud-Syndrom kommt in Abhängigkeit von der Grunderkrankung in allen Altersklassen vor[15)]. Beispiele für Ursachen des sekundären Raynaud-Syndrom sind u.a. Lupus erythematodes, chronische Polyarthritis, Arteriosklerose, hämatogene Erkrankungen, chronische Intoxikationen z.B. mit Pilzen, Medikamente, wie Sympathomimetika, β-Rezeptorblocker, Mutterkornalkaloide, hormonelle Kontrazeptiva, Clonidin und Zytostatika[15)]. Bei Arzneimitteln werden als häufigste Ursache β-Rezeptorblocker genannt[31)]. Interessanterweise werden auch Pavovirus B19 und Heliobacter pylori mit dem Auftreten des sekundären Raynaud-Syndrom in Verbindung gebracht[31)].

*Case Ref. Nr. 213*

Bei der 42-jährigen Patientin trat die beschriebene Nebenwirkung bereits nach Einnahme von zwei einzelnen Dosen auf, bei der 37-jährigen Patientin eine Woche nach Beginn der Einnahme von zweimal täglich 100 mg und bei der 41 Jahre alten Patientin erst 2 Monate nach Therapie mit zweimal täglich 200 mg Celecoxib.

Die Autoren vermuten, dass sich bei Patienten mit bekanntem prothrombotischen Status und erhöhter $TxA_2$ Produktion das Thromboserisiko erhöht, wenn diese einen COX-2 Inhibitor einnehmen. Whelton et al. postulieren einen Mechanismus, wonach bei Blockade eines Stoffwechselweges die verbleibenden Stoffwechselwege des Arachidonsäurezyklus verstärkt aktiviert werden. Es kommt zu einer Konzentrationserhöhung der Endprodukte der aktivierten Wege, wonach es zu einer Erhöhung der Konzentration von $TxA_2$ käme, dem Hauptprodukt der COX-1[31)], ein potenter Vasokonstriktor und Stimulator der Thrombozytenaggregation[15)]. Dagegen würde die Bildung von Prostazyklin (Prostaglandin $I_2$), das Hauptprodukt der Cyclooxygenase-2 bei Gesunden[31)], durch Hemmung des Enzyms mit selektiven COX-2 Inhibitoren abnehmen. Prostazyklin ist ein potenter Thrombozytenaggregationshemmer[31)] mit vasodilatierenden Eigenschaften[15)].

Es ist möglich, das Celecoxib zum Auftreten dieser Symptome führte. Gleichwohl besteht bei der 42 jährigen Patientin ein weiterer Risikofaktor für thromboembolische Erkrankungen, Rauchen. Weiterhin wird nicht erwähnt, ob die Patientinnen hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, was bekanntermaßen ein weiteres Risiko für thromboembolische Erkrankungen darstellen würde. Bei allen drei Betroffenen erscheinen die Symptome am Fuß. Der Beschreibung der Symptomatik nach könnte ebenfalls eine Art sekundäres Raynaud-Syndrom am Fuß diskutiert werden. Nachdem auch Heliobacter pylori mit

dem Auftreten des sekundären Raynaud-Syndrom in Verbindung gebracht wird[31)] wäre es auch interessant den Heliobacter pylori Stratus dieser Patientinnen zu kennen.

2.2.1.4.3 Lungenembolie

Pulmonale Embolien haben ihren Ursprung in Thromben proximal tiefer Beinvenen bei mehr als 90 % der Patienten[31)]. Die klinische Bedeutung pulmonaler Embolien hängt von der Größe des Embolus und der kardiorespiratorischen Reserve des Patienten ab[31)]. Kleine und kleinste Embolien bleiben klinisch stumm[15)]. Verschlüsse von Arteriensegmenten, Pulmonalarterienästen oder gar einer Hauptpulmonalarterie verursachen eine akute pulmonale Hypertonie[15)].

*Case Ref. Nr. 213*
In diesem Fall handelt es sich um eine 56 Jahre alte Frau, die 2 Tage nach der Einnahme von Celecoxib, welches sie für ihre Beinschmerzen bekam, vorgestellt wurde. Celecoxib wurde daraufhin abgesetzt. In der Vorgeschichte dieser Patientin wurde unter anderem Raynaud-Syndrom und pulmonale Hypertonie, keine Arthritis diagnostiziert. Gemäß der Warnung, dass das Krankheitsbild einer pulmonalen Embolie häufig nicht erkannt wird[15)] und der Tatsache, dass der Patientin Celecoxib auf Grund von Beinschmerzen verabreicht wurde liegt der Schluss nahe, das möglicherweise eine unerkannte Beinvenenthrombose vorlag, welche als Ursache für die Lungenembolie am wahrscheinlichsten erscheint. In wie fern die tatsächliche Ursache der bestehenden pulmonalen Hypertonie mit einer Embolie in Verbindung gebracht werden kann ist unklar.

2.2.1.4.4 Zusammenfassung

In keinem der Fälle verschwanden die Symptome durch Absetzten von Celecoxib. Drei der Patientinnen litten bereits in der Vorgeschichte an systemischem Lupus, welcher eine mögliche Ursache für das Raynaud-Syndrom darstellt. In den vier hier zugeordneten Fallberichten begründen die Autoren zurecht den Zusammenhang mit Celecoxib durch die, bei allen 4 Patienten gefundenen erhöhten Metabolitkonzentrationen von systemischem $TxA_2$ und Prostazyklin im Urin. Nach Meinung der Autoren führt eine Verschiebung der Prostaglandinsynthese durch die Einnahme eines COX-2 Inhibitors zu einem Risiko für Thrombosen.
Nach Beurteilung der vier, diesem Körpersystem zugeordneten Fälle könnte allgemein ein erhöhtes Thromboserisiko für Patienten mit Raynaud-Syndrom diskutiert werden. Bis Näheres über bekannt ist sollten COX-2Inhibitoren bei Patienten, die zu allergischen Reaktionen neigen, oder bei denen Raynaud-Syndrom in der Vorgeschichte diagnostiziert wurde mit Vorsicht eingesetzt werden. Die beschriebenen Fälle weisen keinen Zusammenhang zur Gruppe der älteren Patienten auf.

2.2.1.5 Leber

In 5 berichteten Fällen, d.h. in 7,69 % aller Nebenwirkungsberichte, sind vier verschiedene unerwünschte Wirkungen dokumentiert. Cholestatische Hepatitis, akute Hepatitis und Pankreatitis,

cholestatische Hepatotoxizität und akutes hepatozelluläres und cholestatisches Lebertrauma. Von den beschriebenen Fällen betreffen 2 (40 %) Patienten, die 65 Jahre oder älter sind. Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen beträgt 75,5 Jahre.
In der Fachinformation sind abnormale Leberfunktion, erhöhte Serum-GOT- und Serum-GPT-Werte, Hepatitis und Ikterus als Nebenwirkungen, die das hepatobiliäre System betreffen, aufgeführt.
Bei einem Abgleich können die ersten beiden, oben genannten unerwünschte Wirkungen als bekannt angesehen werden, da es sich jeweils um eine Form von Hepatitis handelt, die in der Fachinformation durch den nicht näher spezifizierten Fachbegriff ‚Hepatitis' erfasst wird. Somit werden in 60 % dieser Fälle bereits bekannte Nebenwirkungen beschrieben. Cholestatische Hepatotoxizität und hepatozelluläres und cholestatisches Lebertrauma sind im Zusammenhang mit der Einnahme von Celecoxib im Informationstext nicht wörtlich aufgeführt.

#### 2.2.1.5.1 Cholestatische Hepatotoxizität

*Case Ref. Nr. 107*
Es handelt sich um einen 49-jährigen Mann, der bereits an einer Alkohol induzierten Zirrhose, einer chronischen Hepatitis und einem vorangegangenen Kontakt mit dem Hepatitis B Virus leidet, Oxazepam einnahm und 15 Tage nach Beginn der Celecoxib Einnahme einen Ikterus, Müdigkeit und Cholurie entwickelte. In diesem Fall kann gut argumentiert werden, dass der Patient, trotz seiner bestehenden Erkrankungen stabil war und das Auftreten der Symptome zeitlich eng mit der regelmäßigen Einnahme von Celecoxib verknüpft war und daher das Mischbild einer hepatozellulären und cholestatischen Lebererkrankung durch ein weiteres Medikament hervorgerufen wurde. Nachdem von Sulfonamiden bekannt ist, dass sie eine solche Leberschädigung des Mischtyps hervorrufen können[15)] und Celecoxib Strukturverwandtschaft zu diesen Substanzen aufweist kann diese Behauptung als wahrscheinlich eingestuft werden.
Die Autoren argumentieren mit der Historie des Patienten und erwähnen, dass mit Einstellung der Celecoxib Therapie die Bilirubinwerte abnahmen. Auch Differentialdiagnosen wurden weitestgehend von den Autoren abgeklärt. Dennoch wird erwähnt, das in ähnlichen Fällen aber immer allergische Symptome mit auftraten, was bei diesem Patienten nicht der Fall war und eher für ein zufälliges zeitlich nahe beieinander liegendes Auftreten der Symptome und der Celecoxib Einnahme spricht.
Fernen nahm der oben beschrieben Patient scheinbar regelmäßig Oxazepam, in nicht genannter Dosierung ein. Ältere Menschen sowie Patienten mit Hepatitis oder Leberzirrhose metabolisieren Benzodiazepine langsamer[26)]. Es ist bekannt, das diese Substanzen rasch kumulieren können, da auch deren aktive Metabolite längere Halbwertszeiten haben und wiederum über die Leber abgebaut werden[26)]. Da Celecoxib ebenfalls in der Leber metabolisiert wird kann es an dieser Stelle auch zu einer Überlastung der noch vorhandenen Leberenzymkapazität mit dem beschriebenen Ausgang gekommen sein. Diese interessante Möglichkeit wird leider von den Autoren nicht erwähnt, kann aber auch nicht genauer erörtert werden, da genaue Angaben zum Gebrauch von Oxazepam in der Veröffentlichung nicht gemacht werden.

Überdies muss erwähnt werden, dass bei diesem Patienten die Verwendung von Celecoxib nicht angezeigt war, da bereits eine schwere Lebererkrankung bestand und in den Informationstexten von Celebrex® im Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“ ausdrücklich darauf hingewiesen wird.

#### 2.2.1.5.2 Hepatozelluläres und cholestatisches Lebertrauma

*Case Ref. Nr. 173*

Bei näherer Betrachtung des Falles einer 67-jährigen Frau mit hepatozellulären und cholestatischen werden für diese Patientin Nebenwirkungen der gleichen Kategorie, wie in dem oben dargestellten Fall einer Arzneimittel induzierte Lebererkrankung beschrieben. Dieser Fall wird von den Autoren eindeutig als Mischtyp einer akuten Leberschädigung durch Arzneimittel dargestellt. Um andere Ursachen auszuschließen wurde nahezu das gesamte Spektrum akuter und chronischer Lebererkrankungen differentialdiagnostisch abgeklärt.

Im Unterschied zum oben diskutierten, tritt in diesem Fall die unerwünschte Wirkung bereits 7 Tage nach Einnahme von Celecoxib 100 mg/d auf. Der zeitliche Zusammenhang sowie alle geprüften Faktoren weisen auf Celecoxib als verursachendes Agens hin. Es sei hier aber noch darauf hingewiesen, dass in wenigen Fällen auch die Einnahme von Eisen über Jahre hinweg die Ursache einer chronischen Lebervergiftung mit Eisen (Siderose) sein kann. Die Hauptmenge des Eisens wird in der Leber deponiert[26)]. Eine Eisenüberladung mit weniger als 10 bis 15 g verläuft klinisch zumeist ohne fassbare Symptome[15)]. Histologisch ist in der Leber eine parenchymatöse Eisenüberladung mit inhomogener perilobulärer Anordnung typisch. Die Diagnose würde hier durch Serumeisen, Serumferritin und Sättigung der totale Eisenbindungskapazität, TEBK gestellt[15)].

Die tägliche Zufuhr Eisensulfat der 67 jährigen Patientin beträgt 975 mg, was etwa 158 mg zweiwertigem Eisen entspricht. Der gesamte tägliche Eisenbedarf einer Frau nach der Menopause wird mit 1,0 mg und die tägliche Dosis bei oraler Applikation mit 100 bis 300 mg angegeben[60)]. D.h. das aufgrund der Eisenzufuhr bei dieser Patientin normalerweise keine Siderose vorliegen sollte. Für den vorliegenden Fall wurden weder die genannten diagnostischen Marker, noch eine entsprechende Biopsie untersucht, wodurch keine Aussage hinsichtlich des Bestehens einer Lebeschädigung durch überhöhte Eisenzufuhr möglich ist. Bei der beschriebenen Patientin wäre eine Siderose dennoch denkbar, da durch das Vorliegen einer Diabetes bereits eine Vorerkrankung der Niere bestanden haben könnte. Die glomerulär-tubuläre Form einer Nierenerkrankung ist beispielsweise durch bevorzugte Ausscheidung von Albumin und Transferrin charakterisiert[15)]. Im Blut wird Eisen, nach Oxidation, in dreiwertiger Form an sein Transportprotein, Transferrin gebunden, wobei dessen Bindungskapazität etwa 14 mg beträgt[60)]. Bei Vorliegen erniedrigter Konzentration von Transferrin wäre denkbar, dass überschüssiges Eisen in der Leber deponiert wird. Daher hätte auch eine Siderose bei der Patientin ausgeschlossen werden müssen. Ebenso erwähnenswert bleibt, dass Diabetes mellitus Typ 2 eine der häufigsten Ursachen für eine Fettleber ist, die bei etwa 50 % der Typ 2 Diabetiker auftritt[15)]. Somit kann das Vorliegen einer Fettleber bei dieser Patientin nicht ausgeschlossen werden, wodurch Komplikationen wie Leberzellinsuffizienz hinzutreten können, was die Empfindlichkeit gegenüber arzneimittelinduzierter Lebererkrankungen erhöhen kann.

#### 2.2.1.5.3 Zusammenfassung

Zwischen dem Auftreten NSAID induzierter akuter Lebererkrankungen und dem Alter, oder Geschlecht konnte kein Zusammenhang festgestellt werden[30)]. Ebenso zeigte sich das Auftreten der Nebenwirkungen dosisunabhängig[30)]. Allerdings erhöhte die gleichzeitige Einnahme anderer hepatotoxischer Substanzen die Zahl der Lebererkrankungen[29)]. Somit kann bei betagten Patienten nicht grundsätzlich von einer erhöhten Gefahr akuter Lebererkrankungen im Zusammenhang mit NSAIDs gesprochen werden. Aus den vorliegenden Berichten konnte kein eindeutiger Trend einer altersanhängigen Erhöhung der Gefahr für das Auftreten arzneimittelbedingter Lebererkrankung erkannt werden. In beiden Fällen argumentieren die Autoren mit abnormalen Leberfunktionsparametern. Die berichteten unerwünschten Wirkungen sind daher ebenso durch abnormale Leberfunktion charakterisiert. Auf diese wird in der Fachinformation von Celecoxib hingewiesen. Es kann daher festgehalten werden, dass auf das mögliche Auftreten einer abnormaler Leberfunktion im Zusammenhang mit Celecoxib in der Fachinformation hingewiesen wird, die Bezeichnung der eigentlichen Nebenwirkungsreaktion aber von Diagnose und Begriffswahl der Autoren abhängig ist.
Möglicherweise wird daher in den informativen Texten, Stand Januar 2002 bewusst auf abnormale Leberfunktion und durch erhöhte Serum-GOT- und Serum-GPT-Werte charakterisierten Erkrankungen der Leber hingewiesen, da die Wahl dieser Begriffe interpretationsabhängig die oben diskutierten Nebenwirkungsreaktionen mit einschließt. Auf diese Weise wird das Problem der Diagnosebegriffswahl vermieden.

### 2.2.1.6 Nervensystem

Unter allen Nebenwirkungsfallberichten werden zwei gefunden, welche das Nervensystem betreffen. Bei Gliederung nach ICD sind die beschriebenen Nebenwirkungen unter Abschnitt VII. „Krankheiten des Auge und der Augenanhangsgebilde“ einzuordnen. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich um einen Fall akute vorübergehende Sehbeeinträchtigung und einen Fall Sehstörung. Beide Fälle (100 %) betreffen ältere Frauen.
Die Fachinformation beschreibt in der Rubrik Nervensystem als Nebenwirkungen Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, erhöhten Muskeltonus, Parästhesien und Ataxie. Genau genommen werden die in den Einzelfallberichten gefundenen Nebenwirkungen nicht in der derzeitigen Fachinformation erwähnt.

#### 2.2.1.6.1 Akute vorübergehende Sehbeeinträchtigung

*Case Ref. Nr. 4*
Bei dieser 81-jährigen Patientin trat jedes Mal nach der Einname von Celecoxib für einige Stunden ein Verlust des zentralen Sichtfeldes auf.
COX-2 wird auch im Auge exprimiert. Somit besteht die Möglichkeit einer Celecoxib vermittelten Wirkung am Auge. An der, bei der Patientin vorliegende Lidentzündung sind möglicherweise COX-2

vermittelte Prozesse beteiligt, welche durch die systemische Applikation eines COX-2 Inhibitors beeinträchtigt werden können, wodurch es zu einer unerwünschten Wirkung am Auge, wie der oben beschriebenen kommen könnte. Darüber hinaus verwendete die Patientin Sulfacetamid, Prednisolon und Phenylephrin haltige Augentropfen zur Behandlung einer Blepharitis (Lidentzündung). Die vorübergehende Sehbeeinträchtigung könnte ebenso durch die Kombination der lokal verabreichten Wirkstoffe mit Celecoxib und deren Wirkung bzw. Wechselwirkung am Auge zustande gekommen sein.

#### 2.2.1.6.2 Sehstörung

*Case Ref. Nr. 201*

In diesem Fall ist die Patientin 79 Jahre alt und berichtet zwei Monate nach Therapiebeginn mit Celecoxib von, seit zwei Tagen bestehenden, orange farbigen Punkten in beiden Sichtfeldern. Andere Ursachen für diese Störung wurden von den Autoren durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen. Es sollte aber bedacht werden, dass weitere, unter Umständen am Auge zu Wechselwirkung führende Arzneimittel von der Patientin eingenommen wurden. Dies betrifft die Einnahme von täglich zweimal Hyoscyamin 0,375 mg, welches am Auge Mydriasis und Desakkommodation bewirkt.

#### 2.2.1.6.3 Zusammenfassung

Im Auge wird über den COX-2 Weg Prostaglandin $F_{2\alpha}$ gebildet. Dieses interagiert mit dem Prostanoidrezeptor F, der auch im Ziliarkörper des Auges exprimiert wird, wobei Prostanoidrezeptor F Agonisten klinischen Nutzen bei der Behandlung erhöhten Augeninnendrucks von Glaukompatienten zeigten[31)]. Aktivierung dieses G-Protein gekoppelten Rezeptors führt zu Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, Proliferation glatter Gefäßmuskulatur und Kardiomyozytenhypertrophie[31)]. An Hundeaugen konnte sogar eine erhöhte COX-2 Expression bei Glaukom gezeigt werden, was auf eine mögliche Rolle COX-2-abhängiger Prostaglandine in der Pathogenese von Glaukomen hindeutet[53)]. Andere Forschungsergebnisse stellen bereits die wichtige Rolle der COX-2 Expression bei ischemisch proliferativen Retinopathien, wie sie bei Diabetes und andere Erkrankungen des Auges vorkommen heraus[79)50)]. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist es nicht erstaunlich, dass es mir selektiven Cyclooxygenase 2 Inhibitoren zu einer unerwünschten Wirkung am Auge kommen kann.

Sehstörungen mit partieller oder totaler Erblindung als Resultat systemischer Toxizität wurde bereits mit einigen anderen Arzneimitteln berichtet, darunter auch Anticholinergika, Sulfonamid-Antibiotika und Vitamin A[31)]. Des Weiteren ist bekannt, dass Acetylsalicylsäure bei antirheumatischer Dosierung unter anderem Sehstörungen hevorrufen kann[26)]. Nun kann über einen möglichen Mechanismus spekuliert werden. Theoretisch kann behauptete werden, dass Acetylsalicylsäure in hoher Konzentration beide Cyclooxygenaseisoformen, auch im Auge hemmt und es dadurch zu Sehstörungen kommt. Da Sehstörungen auch mit anderen COX-2 Inhibitoren berichtet werden liegt es

nahe, dass der zugrundeliegende Mechanismus wesentlich von Cycloocygenase-2 abhängt. Es wäre sicherlich bereichernd dies experimentell zu untersuchen.

In den diskutierten Fällen beträgt das Durchschnittsalter der Patientinnen 80 Jahre, so dass auch ein Zusammenhang zwischen der physiologischen Veränderung des Auges im Alter und dem Auftreten solcher Nebenwirkungen bei COX-2 Hemmung bestehen könnte.

#### 2.2.1.7 Psyche

3 der Nebenwirkungen aus den Case Reports betreffen die Psyche. Davon sind in 2 (66,67 %) Fällen Patientinnen betroffen deren Durchschnittsalter 79,5 Jahre beträgt. In diesem Abschnitt wird je ein Fall akute manische Psychose, Delirium und akustische Halluzinationen beschrieben. Schlaflosigkeit, Angstzustände, Depressionen und Verwirrtheit sind als Nebenwirkung unter dem Stichwort Psyche in der Fachinformation aufgelistet. Somit kann jeder der oben genannten Fälle als nicht in Celecoxib Informationstexten gelistet, betrachtet werden.

##### 2.2.1.7.1 Akute manische Psychose

*Case Ref. Nr. 150*
Nach Beginn einer Heliobacter Eradikationstherapie sowie der Therapie einer Arthritis mit Celecoxib entwickelte eine 55-jährige Patientin eine akute manische Psychose innerhalb von 4 Tagen. Bei stationärer Aufnahme der Patientin wurde die Dreifachtherapie zur Heliobacter pylori Eradikation und Amitriptylin abgesetzt, woraufhin sich die Symptomatik innerhalb von 36 Stunden besserte. Celecoxib wurde nicht abgesetzt. Die Autoren schreiben daher das Auftreten dieser Psychose mit größter Wahrscheinlichkeit der Medikation zur Heliobacter pylori Eradikation zu. Eine Erklärung für diese Annahme geben Neff et al. indem sie darauf aufmerksam machen, dass der Mechanismus dieses psychotischen Effekts im Zusammenhang mit einem erhöhten Amitriptylin-Spiegel stehen könnte, der durch Inhibition einer Reihe von Cytochrom P450 Enzymen durch die zusätzlich eingenommenen Medikamente, hauptsächlich aber durch Clarythromycin verursacht wurde.

##### 2.2.1.7.2 Delirium

Delirium, gekennzeichnet durch akute Zerrüttung, Verlust der Aufmerksamkeit und der kognitiven Funktion, ist die häufigste Komplikation die zur stationären Aufnahme älterer Patienten führt[31)]. Eine Definition sowie diagnostische Kriterien für Delirium werden noch diskutiert[31)]. Delirium ist meist durch eine Vielzahl von Faktoren bedingt und kann bei hierfür empfindlichen Patienten auftreten. Dies betrifft kognitionsgeschädigte oder mehrfach erkrankte Patienten, nach einem normalerweise unproblematischen Trauma, wie beispielsweise die einmaligen Einnahme eines Schlafmittels[31)]. Im Gegensatz hierzu sind unempfindliche Patienten relativ resistent gegenüber unproblematischen Traumata. Ein Delirium würde sich bei diesen Patienten erst durch das Einwirken einer Vielzahl schädigender Substanzen entwickeln[31)]. Aus Studien gehen Faktoren hervor, welche ein Delirium

begünstigen. Solche Faktoren stellen das Bestehen einer Kognitionsbeeinträchtigung oder Demenz, Zugrundeliegen einer schweren Erkrankung, hochgradige Komorbidität, funktionelle Beeinträchtigung, fortgeschrittenes Alter, chronische Niereninsuffizienz, Dehydratation, Malnutrition sowie Beeinträchtigung der Seh- oder Hörvermögens dar[31)]. Bei 30 bis 50 % der deliranten Patienten liegt eine Demenz zugrunde[31)].

*Case Ref. Nr. 198*

Eine 81-jährige Patientin entwickelte innerhalb von 2 Wochen Verwirrung, Orientierungslosigkeit, akustische und visuelle Halluzinationen, woraufhin Delirium diagnostiziert wurde. Metabolische Ursachen konnten laut Autoren ausgeschlossen werden. Celecoxib wurde abgesetzt und die Symptome gingen innerhalb einiger Tage zurück. Nachdem der Patientin ein halbes Jahr später die regelmäßige Einnahme von Rofecoxib, ebenfalls ein COX-2 Inhibitor empfohlen wurde, entwickelte sie erneut ein Delirium. Nach dem Absetzten von Rofecoxib lösten sich die Symptome in den darauf folgenden 2 Tagen auf. Aus der Veröffentlichung geht weiterhin hervor, dass bei der Patientin mehrere chronischen Zustände, einschließlich Vorhofflimmern und Hypothyreose bestanden und neben dem COX-2 Hemmer sechs weitere Medikamente, darunter auch Nizatadin eingenommen wurden. Somit bestanden einige Risikofaktoren für ein Delirium einschließlich des hohen Alters. Zudem ist bekannt, dass $H_2$-Rezeptor Antagonisten, wie Nizatadin bei älteren Patienten eine der häufigsten Ursachen, für arzneimittelinduziertes Delirium aufgrund der häufigen Anwendung darstellen[31)]. In diesem Fall spielt wahrscheinlich weniger die Arzneistoffklasse bei der Induktion des Deliriums eine Rolle, als die Tatsache, dass jeweils der COX-2 Inhibitor das zusätzliche Agens war, um bei dieser prädestinierten Patientin die beschriebene Symptomatik auszulösen.

#### 2.2.1.7.3 Akustische Halluzinationen

Gradueller, progressiver bilateraler Gehörverlust, normalerweise verbunden mit fortgeschrittenem Alter wird als Presbyakusis, d.h. Alterschwerhörigkeit bezeichnet, was keinen Krankheitsverlauf, sondern die vielseitigen Auswirkungen des Alters auf das Gehör darstellt[31)]. Obwohl die Effekte des Alterns meist sensorische Zellen und Neuronen der Cochlea betreffen, können durch das Alter ebenso zentrale Funktionsstörungen vorhanden sein[31)]. Darüber hinaus ist von Acetylsalicylsäure, einem nicht selektiven Cyclooxygenaseinhibitor bekannt, dass in antirheumatischer Dosierung zentralnervöse Symptome, wie Ohrensausen auftreten können[26)].

*Case Ref. Nr. 217*

Eine 78-jährige Patientin nimmt aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Celecoxib die Nebenwirkung, gelegentlich ungeheure Geräusche zu hören in Kauf. Ob und in wie weit altersbedingte Veränderungen des Gehörs und Begleitmedikation das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung beeinflussten kann leider nicht erfasst werden.

2.2.1.7.4 Zusammenfassung

Nachdem Celecoxib die Blut-Hirn-Schranke überwindet kann es im zentralen Nervensystem wirksam werden. Näher untersucht sind hierbei die Zusammenhänge Cyclooxygenase-2 und Schmerzwahrnehmung sowie Cyclooxygenase-2 und Morbus Alzheimer. Das Auftreten zentralnervöser und daraus resultierend psychischer Nebenwirkungen verwundert daher kaum. Celecoxib scheint aber ebenso eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf die Psyche zu haben, wie aus der Studie von Müller et al. hervorgeht[59)]. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Risperidon verbesserte Celecoxib die gesamte Symptomatik eines akutem Anfalls bei Schizophrenie-Patienten[59)]. Die genaue Rolle der Cyclooxygenase 2 im Gehirn beleibt leider weiterhin ungeklärt.

Aus einer Veröffentlichung von Pedros et al. geht hervor, dass die häufigsten, mit nicht selektiven NSAIDs berichteten unerwünschten Wirkungen den Gastrointestinaltrakt und das neuropsychiatrische System betreffen[66)]. Nebenwirkungen das Neuropsychiatrische System betreffend sind bei nichtselektiven NSAIDs bereits mit Häufigkeit bekannt. Das durchschnittliche Alter der Patienten dieses Abschnittes beträgt 71,33 Jahre. Dies weist auf einen altersabhängigen Zusammenhang für das Auftreten unerwünschter Wirkungen, welche die Psyche betreffen hin.

2.2.1.8 Respirationstrakt

Diesem Körpersystem können 2 Fälle von Nebenwirkungen zugeordnet werden. Es handelt sich um akute eosinophilzellige Pneumonie und Pleuraerguss. In einem Fall (50 %) ist ein geriatrischer Patient betroffen.
Beide Arten von Nebenwirkung werden nicht wörtlich in der Fachinformation erwähnt. Im Abschnitt 4.3. „Nebenwirkungen“, wird bei gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen, welche dem Respirationstrakt zuzurechnen sind Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis und Infektion der oberen Atemwege angegeben.

2.2.1.8.1 Akute eosinophilzellige Pneumonie

Pulmonale Infiltrate mit Eosinophilen umfassen ausgeprägt individuelle Syndrome, die durch eosinophile pulmonale Infiltrate und normalerweise periphere Eosinophilie gekennzeichnet sind[9)]. Diese Gruppe von Erkrankungen umfasst verschiedene Erkrankungen bekannter und unbekannter Herkunft, darunter auch Arzneimittelreaktionen[9)]. Arzneimittel induzierte eosinophilzellige Pneumonie wurde unter anderem mit Sulfonamiden, Hydralazin und p-Aminosalicylsäurederivaten in Verbindung gebracht[9)]. Eine Behandlung besteht typischerweise aus Absetzung des induzierenden Arzneimittels und dem Einsatz von Glucocorticoiden, falls notwendig[9)]. Akute eosinophilzellige Pneumonie wurde kürzlich als idiopatische akute febrile Erkrankung, die weniger als 7 Tage andauert, mit schwerer arterieller Hypoxie, pulmonalen Infiltraten und dem Fehlen von Asthma in der Vorgeschichte beschrieben[9)].

*Case Ref. Nr. 127*

Der hier zugeordnete Fall betrifft einen 78 Jahre alten Mann mit chronischer Atemwegsobstruktion, koronarer Herzerkrankung, Vorhofflimmern und Eisenmangelanämie. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie beim alten Menschen stellen koronare Herzkrankheiten und COPD dar[15)]. Für den beschriebenen Patienten bestand demnach ein stark erhöhtes Risiko für entzündliche Lungenparenchymerkrankungen. Eine Therapie der Pneumonie mit Antibiotika war erfolglos, erst die Behandlung mit Glucocorticoiden und das Absetzten von Sulfasalazin und Celecoxib ergaben eine Besserung. Mit Celecoxib wurde solch eine Hypersensibilitätsreaktion noch nicht berichtet[55)]. Dagegen ist von p-Aminosalicylsäurederivaten bekannt, dass sie eine Eosinophilen Pneumonie auslösen können[9)]. Würde man die Salicylsäurestruktur der p-Aminosalicylate für diese Reaktion verantwortlich machen, liegt der Schluss nahe, dass Sulfasalazin die Reaktion dieses Patienten auslöste, da Sulfasalazin von Darmbakterien in Sulfapyridin und p-Aminosalicylsäure gespalten wird[60)].

#### 2.2.1.8.2 Pleuraerguss

Mehr als 50 Erkrankungen sind bekannt, die von der Pleura ausgehen, oder unter Mitbeteiligung der Pleura verlaufen können[15)]. Meist gehen diese Erkrankungen mit der Bildung eines Pleuraergusses einher[15)]. Zu den drei wichtigsten Gruppen von Pleuraerkrankungen gehören Pleuritiden, Neoplasien und Pneumothorax[15)]. Ein Pleuraerguss liegt vor, wenn sich eine, über das normale Maß hinaus vermehrte Flüssigkeitsmenge in der Pleurahöhle befindet[9)]. Dies kann entstehen durch Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren, wie beispielsweise bei Heruzinsuffizienz, durch Abnahme des onkotischen Drucks in den Kapillaren aufgrund einer Hypoproteinämie, wie beispielsweise bei nephrotischem Syndrom oder Leberinsuffizienz und durch vermehrte Kapillarpermeabilität für Flüssigkeit und Eiweiß, wie beispielsweise bei parapneumonischer Pleuritis[15)].

*Case Ref. Nr. 178*

Eine 55 Jahre alte Patientin weist in ihrer Krankengeschichte seit 30 Jahren idiopathische Pleuraergüsse auf. Die Nierenfunktion der Patientin war normal. Mit Hilfe einer Herzkatheterisierung konnte kein Befund für ventrikuläre Funktionsstörung, konstriktive Physiologie, oder erhöhtes Füllvolumen festgestellt werden. Die Autoren berichten von keinen weiteren bestehenden Erkrankungen. Nachdem einem Pleuraerguss zahlreiche Erkrankungen zugrunde liegen können[15)] und im Vorfeld einige Therapieversuche der Pleuraergüsse erfolglos blieben kann für diesen Fall die Ursache der Symptomatik nicht eindeutig festgelegt werden. Ob die bestehende Diuretikakombination unwirksam wurde aufgrund ernährungsbedingter, oder anderer metabolischer Veränderungen oder tatsächlich aufgrund der Gabe des COX-2 Inhibitors ist anhand der vorliegenden Information nicht eindeutig festzustellen. Darüber, dass Celecoxib diese Symptomatik auslösen kann wurde bisher Nichts berichtet.

2.2.1.8.3 Zusammenfassung

Das Durchschnittsalter der Patienten der oben diskutierten Fälle beträgt 66,5 Jahre. Dies lässt einen möglicherweise alterabhängigen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen am Respirationstrakt erkennen. Der Problematik von Pneumonien bei älteren Menschen sollte allgemein Beachtung geschenkt werden, da diese an fünfter Stelle der Todesursachen der über 65-Jährigen stehen[15)]. Platz Vier belegen chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung, kurz COPD (chronic obstructive pulmonary disease)[15)]. Ob der Wirkstoff Celecoxib tatsächlich den entscheidenden Anteil am Auftreten der oben diskutierten Reaktionen hat bleibt in beiden Fällen offen.

2.2.2 Arzneimittelinteraktionen

Insgesamt sind in den Case Reports 7 Fälle von Arzneimittelinteraktionen beschrieben, 4 (57,14 %) davon bei älteren Patienten, darunter 3 Frauen. Interaktionen wurden hierbei in 4 Fällen mit Warfarin, in 2 Fällen mit Lithium und in einem Fall mit Clopidogrel beobachtet.

2.2.2.1 Interaktion mit Warfarin

In 3 von 4 Fällen (75 %) sind ältere Patienten betroffen, davon 2 Frauen. Im vierten Fall beträgt das Alter des Patienten 64 Jahre. Das Durchschnittsalter aller, von einer Interaktion mit Warfarin betroffenen Patienten betragt 74,5 Jahre. Diese Beobachtung stimmt mit Angaben aus der Fachinformation übereinstimmt, wonach Fälle einer Arzneimittelinteraktion mit Warfarin und Celecoxib vor allem bei Älteren beobachtet wurden.

*Case Ref. Nr. 37*

Der Fallbericht beschreibt einen 64-jährigen Patienten mit extremer Erhöhung der Prothrombinzeit sowie der INR zwei Wochen nach dem Beginn einer Celecoxib-Therapie. Unklar ist warum diese Werte auch sieben Tage nach Absetzten von Celecoxib noch stiegen und die höchsten Werte erst 16 Tage nach Therapiebeginn mit Celecoxib erreicht wurden. Die Autoren betonen daher, dass dieser Fall keinen unumschränkten Beweis dafür darstellt, dass durch gleichzeitige Gabe von Celecoxib und Warfarin das Risiko für eine Erhöhung der Prothrombinzeit oder der INR steigt. Als möglicher Mechanismus wird die Verteilung der Arzneistoffe, sowie deren verlangsamter Abbau durch eine Interaktion am CYP2C9 angegeben.

Der Patient nimmt ebenfalls, potentiell mit Warfarin interagierende Arzneimittel, wie ein orales Antidiabetikum, ein Ulkustherapeutikum, einen Lipidsenker und Vitamin E ein. Diese Medikation besteht aber seit längerem ohne auffällig Interaktionsreaktionen.

*Case Ref.No. 223*

Eine 88-jährige Patientin benötigte 5 Tage nach Beginn der Therapie mit Celecoxib eine Dosisverringerung von Warfarin um 25 %, um den INR Wert konstant zu halten. In diesem Fall wird

ausdrücklich von den Autoren erwähnt, dass verschiedene Faktoren bei der Medikamententherapie älterer Patienten bedacht werden müssen, da diese oftmals viele Medikamente einnehmen, an mehreren Erkrankungen leiden und altersbedingte Veränderung hinsichtlich pharmakokinetischer Arzneistoffeigenschaften aufweisen.

Neben altersbedingten physiologischen Veränderungen und mehreren Erkrankungen nimmt die Patientin weitere Medikamente ein, die mit einer verringerten Biotransformationsrate von Warfarin, durch Enzymhemmung in Zusammenhang gebracht werden können. Dies betrifft das nichtsteroidale Antiphlogistikum Diclofenac und das Urikostatikum Allopurinol.

*Case Ref.No. 224*
Es handelt sich um einen 73-jährigen Patienten, der ausschließlich Celecoxib und Warfarin einnimmt. Neben einigen blauen Flecken an verschiedenen Körperstellen weist der Patient eine erhöhte INR auf.

Auch wenn von dem Autor keine näheren Angaben über den Patienten und zum zeitlichen Zusammenhang der Symptome mit der Celecoxib Gabe macht liegt der Symptomatik des Patienten wahrscheinlich eine durch Interaktion hervorgerufene höhere Wirksamkeit von Warfarin zugrunde.

*Case Ref.No. 229*
Eine 73-jährige Patientin weist verschiedene Grunderkrankungen auf, ist Raucherin und nimmt neben Celecoxib und Warfarin eine Reihe weiterer Medikamente ein. Fünf Wochen nach Beginn der Einnahme von Celecoxib 200 mg täglich erhöhte sich die INR der Patientin. Die Autoren stufen eine Interaktion zwischen Warfarin und Celecoxib als mögliche Ursache der erhöhten INR ein. Einerseits anhand des ‚Naranjo Probability Scale', andererseits aufgrund der Metabolisierungswege dieser Substanzen. Dennoch schließen Mersfelder et al. eine idiopathische Erhöhung der INR oder andere Ursachen nicht mit Sicherheit aus. Es wird empfohlen Patienten, die beginnen Celecoxib und Warfarin gleichzeitig einzunehmen engmaschig zu überwachen.

2.2.2.1 Interaktion mit Lithium

Beide Fälle einer möglichen Interaktion mit Lithium traten bei Patienten auf, die jünger als 65 Jahre waren. Anhand dieser Fälle zeigt sich kein Hinweise auf einen alternsabhängigen Zusammenhang des Auftretens der Arzneimittelinteraktion von Celecoxib mit Lithium.

*Case Ref.No. 40*
Eine 58-jährige Patientin erhielt zweimal täglich Celecoxib 400 mg. Gleichzeitig erhielt sie weitere Medikamente, von denen Sertralin, Levomepromazin, Tibolone und Ibuprofen hervorzuheben sind. Fünf Tage nach Beginn der Einnahme von Celecoxib zeigte sie um das Fünffache erhöhte Lithium Serumspiegel. Die Autoren führen die Erhöhung des Serum Lithiumspiegels auf den Einfluss von Celecoxib auf die Nierenfunktion zurück.

Von Sertralin, Levomepromazin und Ibuprofen ist eine mögliche Wechselwirkung mit Lithium bekannt[19)]. Tibolone gehört zu einer neuartigen Wirkstoffklasse, der Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator (STEAR), die zur Vorbeugung von Knochenverlust und in der Behandlung klimakterischer Beschwerden wirksam sind[46)]. Aus der klinischen Praxis sind bisher mit Tibolone keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt[21)]. Da Tibolone in Leber und Darm von diversen Enzymen metabolisiert wird[21)], sollten jedoch auch bei dieser Substanz Interaktionsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.
In diesem Fall besteht die Möglichkeit, dass die potentiellen Interaktionsmechanismen von Lithium mit der bestehenden Medikation durch physiologische Kompensationsmechanismen klinisch unauffällig blieben. Die zusätzlich Einnahme von Celecoxib stellte einen zusätzlichen Interaktionsfaktor dar, der nicht mehr physiologisch kompensiert werden konnte. Dies führte möglicherweise zu einer Erhöhung der Lithium Serumkonzentration durch verringerte renalen Exkretion.

*Case Ref.No. 96*
Eine 64-jährige Patientin nahm bisher zusammen mit Lithium das atypische Neuroleptikum, Risperidon und das bizyklische Antidepressivum Venlafaxine ohne Probleme ein. Drei Monate nach Einnahme von zweimal täglich Celecoxib 200 mg zeigte sich bei der Patientin zunehmende Verwirrtheit, Tremor, Dehydratation und erhöhte Serum-Lithiumspiegel.

Die Autoren weisen darauf hin, dass über das Interaktionspotential von Venlafaxine und Lithium in der Praxis nichts bekannt ist. Bekannt ist aber, dass es zwischen Lithium und Risperidon zu einer Arzneimittelinteraktion kommen kann[12)]. Da Venlafaxine durch CYP2D6 in seinen aktiven Metaboliten transformiert wird[102)] und Celecoxib einen CYP2D6 Inhibitor darstellt liegt auch für diese Substanzen ein Interaktionspotential vor. Welche der potentiell interagierenden Substanzen die Symptomatik bei der Patientin auslösten oder ob durch den verminderten Volumenstatus und die COX-2 Inhibition die renale Lithiumclearance herabgesetzt war und dies zu den erhöhten Serum-Lithiumspiegeln und der Symptomatik führte kann daher nicht abschließend geklärt werden.

#### 2.2.2.3 Interaktion mit Clopidogrel

Der Fall einer intrazerebralen Blutung der mit einer Wechselwirkung zwischen Celecoxib und Clopidogrel in Zusammenhang gebracht wird, trat bei einer 86 Jahre alten Patientin auf. Aufgrund des Patientenalters kann diese potentielle Wechselwirkung mit der Gruppe älterer Patienten in Verbindung gebracht werden.

*Case Ref.No. 156*
Drei Wochen nach Beginn einer Therapie mit Clopidogrel und Celecoxib wurde bei einer 86-jährigen Patienten eine intrakranielle Blutung diagnostiziert. Nach Ansetzen dieser Therapie erholte sich die Patientin vollständig. Die Autoren vermuten daher, dass die gleichzeitige Gabe von Celecoxib und Clopidogrel die Blutungsneigung bei älteren Patienten erhöhen kann. Die Autoren argumentieren mit

einer möglichen pharmakokinetischen Interaktion der beiden Substanzen über CYP2C9 oder CYP2D6.

Eine mögliche Interaktion an CYP2C9 würde zu einer Plasmaspiegelerhöhung von Celecoxib führen, da Celecoxib über CYP2C9 metabolisiert wird[18)] und Clopidogrel dieses Enzym in vitro hemmt[22)]. Das dies zu einer erhöhten Blutungsneigung führt ist mechanistisch jedoch scher zu begründen, da Celecoxib nachweislich keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und Blutungszeit hat[18)] und in therapeutischer Dosierung selektiv COX-2 hemmt[18)]. Interaktionen an CYP2D6 können nur spekuliert werden, da über eine Wechselwirkung von Clopidogrel und CYP2D6 bisher nicht berichtet wurde. Nach Markteinführung von Clopidogrel wurden Fälle von intrakraniellen Blutungen berichtet[22)]. Es wäre demnach möglich die intrakranielle Blutung der Patienten schlicht als Nebenwirkung von Clopidogrel zu sehen. Darüber hinaus leidet die in diesem Fall beschriebene Patientin an weiteren therapiebedürftigen Erkrankungen und nimmt daher sicher weitere Arzneimittel ein, worüber nicht detailliert berichtet wird.

### 2.2.3 Sonstige, mit Celecoxib beobachtete Wirkungen

Bei den 5 weiteren Einzelfallberichten handelt es sich um 3 verschiedene Erkrankungen, bei denen erfolgreich mit Celecoxib behandelt werden konnte, die Bestimmung der Konzentration von Celecoxib in der Brustmilch, sowie ein Medikationsfehler, der im Zusammenhang mit Celecoxib auftrat. Dies betrifft 7 Fälle, von denen 4 (57,14 %) von älteren Patienten, darunter 3 Frauen, berichten.

#### 2.2.3.1 Erfolgreiche Behandlung von idiopathisch stechendem Kopfschmerz

Kopfschmerzen ist ein verbreitetes Leiden, mehr als 90 % der Bevölkerung erfahren wenigstens einmal in ihrem Leben Kopfschmerz des ein oder anderen Typs[31)]. Das verbreitete Auftreten gewöhnlicher Kopfschmerzen führt bisweilen zur Unterschätzung der potentiellen Bedeutung des Symptoms[31)]. Glücklicherweise leiden die meisten Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Kopfschmerzen an einem Primärkopfschmerz, ohne verhängnisvollen Ursprung[31)], was aber den Leidendruck der betroffenen Patientin nicht verringert.

Idiopathisch stechende Kopfschmerzen sind gekennzeichnet durch kurz andauernden stechenden Schmerz, an verschiedenen Stellen und einem wandernden Entwicklungsmuster[68)]. Da die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen unbekannt und die Behandlungsmöglichkeiten wenig effektiv sind, hat diese Störung einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten[68)]. Gemäß der International Headache Society (ISH) ist idiopathisch stechender Kopfschmerz charakterisiert, als Schmerz begrenzt auf den ersten Ast der Trigeminusregion, als typischerweise plötzlich auftretend, für einige Sekundenbruchteile andauernd, als vereinzelte oder gehäufte Stiche, die sich in regelmäßigen Intervallen, von Stunden bis Tage wiederholen und mit einer Diagnose, die physiologisch strukturelle Zusammenhänge im Bereich des Scherz und der Region des betroffenen Nervs ausschließt[68)].

*Case Ref.No. 131*

Diese Veröffentlichung beschreibt 3 Fälle älterer Patienten, darunter 2 Frauen, die an idiopathisch stechenden Kopfschmerzen aufgrund einer zerebrovascularen Erkrankung leiden und hierbei erfolgreich mit Celecoxib therapiert wurden. Das Durchschnittalter der betroffenen Patienten liegt bei 71,33 Jahren.

Eine 76-jährige Frau wurde wegen der gleichzeitigen Therapie mit einem Antikoagulans mit Celecoxib 100 mg pro Tag therapiert. Mit dieser Dosierung wurde eine teilweise Symptomfreiheit erreicht. 72 Stunden nach Gabe von zweimal täglich 100 mg verschwanden die Symptome vollständig und kehrten bei Absetzten von Celecoxib wieder.

Eine 66-jährige Patientin wurde von Beginn an mit zweimal täglich Celecoxib 100 mg therapiert und war zwei Woche später symptomfrei. Bei einer Unterbrechung der Therapie mit Celecoxib traten die Beschwerden nicht wieder auf.

Ein 72 Jahre alte Patient erhielt ebenfalls gleichzeitig eine Antikoagulantientherapie, wurde aber von Beginn an mit zweimal 100 mg pro Tag erfolgreich therapiert. Nach sechs Tagen war der Patient symptomfrei. Celecoxib wurde nach 60 Therapietagen abgesetzt, woraufhin die Beschwerden wiederkehrten. Die erneute Einnahme von Celecoxib war wiederum erfolgreich.

Erwähnenswert ist, dass zwei der Patienten gleichzeitig Phenprocoumon einnahmen. Von Wechselwirkungen mit Celecoxib wird hierbei nicht berichtet. Stattdessen stellen diese Fälle eine gute Behandlungsmöglichkeit idiopathisch stechender Kopfschmerzen mit Celecoxib dar.

#### 2.2.3.2 Hautzustand bei Elastolysis der mittleren Hautschichten kontrolliert durch Celecoxib und Hydrochloroquin bei Patient mit Lupus erythematodes

Elastolysis mittlerer Hautschichten, tritt gewöhnlich bei Frauen auf, zeigt asymptomatische Zonen erworbener Hautunebenheiten[62)] und wurde erstmals 1977 von Shelley und Wood beschrieben[80)].

*Case Ref.No. 183*

Es handelt sich hier eine 46-jährige Patienten, die an fortschreitend, sich verschlimmernder Erschöpfung litt und einige Monate später schwach rosafarbene Flecken an Rumpf und Armen aufwies, die sich anfangs ohne Anschuppungen und symptomlos zeigten. Eine Behandlung mit Hydroxychloroquin und intramuskulärem Triamcinolon konnte die Erytheme reduzieren. Eine Biopsie der betroffenen Hautstellen zeigte vereinzelt intradermale Riesenzellen mit phagozytierten elastischen Fasern. Ein Test auf antinukleare Antikörper war normal. Der Hautzustand dieser Patientin wurde daraufhin erfolgreich mit Hydroxychloroquin und Celecoxib 200 mg pro Tag reguliert werden.

Von den Autoren wird in der Diskussion erwähnt, dass bei dieser Erkrankung oft entzündliche Prozesse mit einhergehen, aber nicht das herausragende Merkmal darstellen. Nach welchen Gesichtpunkten für eine Therapie mit Celecoxib entschieden wurde geht aus der Veröffentlichung

nicht erkennbar hervor. Dennoch konnte diese äußerst seltene Erkrankung neben Hydroxychloroquin mit Celecoxib erfolgreich behandelt werden.

#### 2.2.3.3 Erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Aspirin induziertem Asthma mit Celecoxib

Asthma kann auch durch pharmakologische Stimuli ausgelöst werden[9)]. Einer der Arzneistoffe, der am häufigsten damit in Verbindung gebrachten wird ist Aspirin[9)]. Bei Exposition schon sehr geringer Arzneistoffmengen entwickeln die Betroffenen typischerweise okulare und nasale Kongestion und akute, oft schwere Anfälle von Atemwegsobstruktion[9)]. Der genaue Mechanismus für Aspirin induziertes Asthma ist unbekannt, die meisten Hinweise sprechen gegen einen allergischen Mechanismus[86)]. IgE-Antikörper vermittelte Mechanismen sowie eine Beteiligung des Lipooxygenaseweges werden diskutiert[9)52)].

*Case Ref.No. 194*

Eine 79-jährige Patientin reagierte in der Vorgeschichte mit Asthma auf Aspirin und Naproxen sowie mit einem anaphylaktischen Schock auf die Gabe von Ketoprofen. Sie kann als multimorbide eingestuft werden und tolerierte neben 11 weiteren Medikamenten und bestehenden Kontraindikationen eine tägliche Dosis Celecoxib 200 mg. Hierbei ist erwähnenswert, dass weder ein Aufflammen des bestehenden Morbus Crohn, noch eine Verschlechterung der gastroösophagealen Refluxerkrankung nach der zusätzlichen Einnahme von Celecoxib auftrat. In diesem Fall zeigte sich Celecoxib als wirksame und verträgliche Alternative bei einer multimorbiden, älteren Patientin mit Aspirin induziertem Asthma.

#### 2.2.3.4 Konzentration von Celecoxib in der Brustmilch

Celecoxib kann als lipophile Substanz, mit einem Verteilungskoeffizienten Octanol/Wasser von 10, leichte biologische Membrane passieren[47)]. Aufgrund seines Molekulargewichtes von 381,38 g/mol kann Celecoxib wahrscheinlich die Poren eines Mammaepithels nicht passieren, sondern gelangt durch Membrandiffusion in die Brustmilch[47)]. Bei Ratten wurde eine Brustmilchkonzentration von Celecoxib ähnlich der Plasmakonzentration festgestellt[18)]. Der hier aufgeführte Fallbericht, die starke Plasmaproteinbindung sowie das große Verteilungsvolumen von Celecoxib bei Menschen sprechen für eine geringere Konzentration von Celecoxib in der Brustmilch, als im Plasma[47)].

*Case Ref.No. 68*

Bei einer 40-jährige, stillenden Patientin bestand die Möglichkeit im Zuge einer notwendigen Appendix Entfernung die Konzentration von Celecoxib in der Brustmilch zu bestimmen. 4,75 Stunden nachdem die Patientin die vierte Dosis Celecoxib eingenommen hatte betrug die Konzentration der Substanz in der Brustmilch 133 ng/ml in der linken und 101 ng/ml in der rechten Brust. Die $AUC_{(0-\infty)}$ wird von den Autoren mit 1751 µg·h/l für die linke und 1445 µg·h/l für die rechte Brust angegeben, die Eliminationshalbwertszeit jeweils mit 4,7 und 6,5 Stunden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass die mit Celecoxib bekannten Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen auftreten erachten die Autoren als gering, da die Brustmilchkonzentration von Celecoxib sehr gering ist. Dennoch sollte diese Möglichkeit bei Einnahme von Celecoxib durch stillende Mütter berücksichtigt werden. Dieser Fall lieferte erste und damit wertvolle Anhaltpunkte zur Konzentration von Celecoxib in menschlicher Brustmilch.

#### 2.2.3.5 Medikationsfehler entstanden durch eine missverstandene mündliche Verordnung

Auch aus der Apothekenpraxis sind Missverständnisse bei Angaben zur Medikation bekannt. Dies kann durch mündlich weitergegebene Verordnungen, vom Patienten unkorrekt weitergegebene Medikationsempfehlungen des Arztes, mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und einige weitere Umstände, die sich in der täglichen Praxis in Kliniken, Apotheken, Pflegeheimen etc. ergeben, auftreten. Erfreulicherweise wurde, um Bedeutung und Tragweite einer missverständlichen Verordnung herauszustellen solch ein Falles veröffentlicht.

*Case Ref.No. 245*
Betroffen ist eine 52 Jahre alte Patientin, die zur Physiotherapie in ein Rehabilitationszentrum aufgenommen wurde. Die Präparate Celexa, dessen Inhaltsstoff Citalopram ist und Cerebyx mit dem Wirkstoff Fosphenytoin sind im Rehabilitationszentrum bekannt. Durch eine schlechte Mobiltelefonverbindung und missverständliche Kommunikation wurde der Patientin durch Pflegekräfte des Rehabilitationszentrums anstelle von Celecoxib zur Schmerztherapie, Citalopram verabreicht. Zwei Tage später macht die Patientin selbst darauf aufmerksam, dass sich ihre Schmerzen nicht besserten, die Medikation offenbar nicht wirksam sei und darüber hinaus Mundtrockenheit bestünde. Bei Prüfung der Medikation dieser Patientin wird festgestellt, dass sie kein Arzneimittel zur Schmerztherapie erhält, woraufhin der behandelnde Arzt kontaktiert wird und sich das Missverständnis klärt. Die Autoren nennen einige Punkte zur Vermeidung solcher Medikationsfehler.

Die Wichtigsten dieser Punkte werden nachfolgend wiedergegeben. In jedem Fall soll der verschreibende Arzt zur Bestätigung kontaktiert werden, besonders in nicht lebensbedrohlichen Fällen[42)]. Der verschreibende Arzt soll schriftlich sowohl um den generischen Namen des Arzneimittels, als auch um den Handelsnamen gebeten werden[42)]. Bei einer mündlichen Verordnung soll der Name und die Dosierung des Arzneimittels wiederholt, der verschreibende Arzt um die Buchstabierung des Arzneimittelnamens gebeten, die Indikation erfragt und die Gegenzeichnung des Rezepts innerhalb von 24 Stunden gebeten werden[42)]. Die Patienten sollten schriftliche Information zu den eingenommenen Medikamenten erhalten, einschließlich der Namen für Original und Generikum sowie die Arzneistoffklasse[42)]. Zudem sollen die Patienten dazu angehalten werde, diese Information bei sämtlichen Arztbesuchen mitzubringen[42)]. Bei telefonisch übermittelten Verordnungen sollten beispielsweise zwei Krankenschwestern diese Verordnung entgegennehmen[42)].
Dieser Fall gibt Anstoß nachzudenken, über die Entwicklung, in der klinischen Praxis durchführbarer Standard Operation Procedures. Zusammen mit Pflegepersonal und Ärzten und Krankenhausapotheken sollten hierfür Verhaltens- und Vorgehensrichtlinien entsprechend den

Bedürfnissen der jeweiligen Institution erarbeitet werden, um auch an dieser Stelle zur Verbesserung der medizinischen Versorgung und Rationalisierung von Vorgängen im Gesundheitswesen beizutragen.

## 2.3 Reviews

25 der 43 Reviews, d.h. 58,14 % beachten die Sonderstellung des geriatrischen Patienten bei medikamentöser Therapie mit nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika und beziehen diese Patientengruppe in ihre Überlegungen mit ein. Die Beurteilung, ob ein Bezug zur interessierenden Altersgruppe vorliegt erfolgte nach den selben Kriterien wie bei den klinischen Studien, aufgeführt im Abschnitt 2.1. Wesentliche Informationen der Reviews hinsichtlich der Behandlung älterer Patienten, des Einfluss einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren auf die Nierenfunktion und das Kardiovaskularsystem sowie unerwünschter Wirkungen und Arzneimittelinteraktion sollen im Folgenden dargestellt werden.

### 2.3.1 Wirksamkeit von COX-2 Inhibitoren bei Schmerz und Entzündung und Gastrointestinale Verträglichkeit

Bei älteren Patienten mit milden bis moderaten Schmerzen und ulzerativen Blutungen in der Vorgeschichte stellt Celecoxib ebenso wie bei inflammatorischen Erkrankungen eine gute Alternative zur Behandlung von Schmerzen dar (Ref.Nr. 1, 34). Ebenso wird aber darauf hingewiesen (Ref.Nr. 43), dass bei der Behandlung von Risikopatienten, solche mit fortgeschrittenem Alter, Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen in der Anamnese, gleichzeitiger Therapie mit Steroiden oder Antikoagulantien auch bei der Verwendung von COX-2 Inhibitoren Vorsicht geboten ist. Pfeifer (Ref.Nr. 95) empfiehlt multimorbide, ältere Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung mit der maximalen Dosis von COX-2 Inhibitoren zu behandeln und alternativ besser schwache Opioide einzusetzen, um das Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen aufgrund hoher Dosierungen zu vermeiden. Es soll aber auch darauf hingewiesen werden, dass an anderer Stelle (Ref.Nr. 128) die Population der über 65-jährigen Patienten als eine der Patientengruppen herausgestellt, die von dem Einsatz der COX-2 Inhibitoren profitiert. Ebenso wird erwähnt, profitieren Patienten, die gleichzeitig Medikamente erhalten, welche das Risiko gastrointestinaler Ulzera erhöhen und Patienten, die gleichzeitig an mehreren schwerwiegenden Erkrankungen leiden, oder eine Langzeitbehandlung mit hochdosierten NSAIDs erhalten von selektiven Cyclooxygenase Inhibitoren.

### 2.3.2 Wirksamkeit von COX-2 Inhibitoren bei Morbus Alzheimer

Ein derzeit aktuelles Forschungsthema ist Morbus Alzheimer. Im Zusammenhang mit den COX-2 selektiven antiinflammatorischen Substanzen Celecoxib und Rofecoxib bewerteten Ferencik et al. (Ref.Nr. 197) den derzeitigen Kenntnisstand der Bedeutung von Entzündungsprozessen bei Morbus Alzheimer. Die Autoren berücksichtigten Ergebnisse aus experimentellen und klinischen Studien sowie aus Pilotstudien. Entgegen einiger Befunde spricht die überwiegende Zahl der

Studienergebnisse für einen verzögerten Einsatz der Symptomatik oder gar eine Verlangsamung der Progression des Morbus Alzheimer durch Langzeitbehandlung mit antiinflammatorischen Substanzen. Hierfür schlussfolgerten die Autoren scheinen sich COX-2 Inhibitoren am besten zu eignen, da eine erhöhte COX-2-Expression in degenerativen Neuronen des Gehirns, wie dies bei Alzheimer der Fall ist und eine Hemmung proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren durch Hemmung der COX-2 festgestellt wurde.

### 2.3.3 Einfluss einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren auf die Nierenfunktion

Die Daten aus klinischen Studien zum Einfluss selektiver COX-2 Inhibitoren auf die Nierenfunktion sind uneinheitlich. Aufgrund physiologischer Kenntnisse und Anwendungserfahrungen mit selektiven, wie nicht-selektiven NSAIDs empfiehlt Brater (Ref.Nr. 76) Patienten, deren Risiko für renale Nebenwirkungen erhöht ist, d.h. solche mit dekompensierter Herzinsuffizienz, renalen oder hepatischen Erkrankungen, fortgeschrittenem Alter oder ACE-Inhibitor-Therapie mit Vorsicht zu behandeln.

### 2.3.4 Einfluss einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren auf das Kardiovaskularsystem

Hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung des Blutdrucks durch COX-2 Hemmer ebenso, wie mit nicht selektiven NSAIDs kommt Frishman et al. (Ref.Nr. 135) zu dem Schluss, dass bestimmte Patientengruppen, solche mit bestehender Hypertonie, anderen kardiovaskulären Erkrankungen, Nieren- oder Leber Problemen und ältere Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei der Behandlung mit NSAIDs engmaschig überwacht werden sollten.

Über das Risiko kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse mit Celecoxib und Rofecoxib diskutieren Strand et al. in einem 2002 veröffentlichten Review (Ref.Nr. 103) anhand der Daten aus CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study) und VIGOR (Vioxx Gastrointestinale Outcome Research). Cleland et al. konnten diesbezüglich in einem bereits 2001 veröffentlichten Review (Ref.Nr. 170) einen möglichen Zusammenhang zwischen der Verwendung von COX-2 Inhibitoren und Nebenwirkungsfällen mit Gefäßverschlüssen zeigen.

Wynn (Ref. 122) weist darauf hin, dass zum Zeitpunkt seiner Veröffentlichung im Jahr 2002 keine Daten zur kardiovaskulären Sicherheit zur Verwendung von Celecoxib bei akuten Schmerzen vorliegen. Deshalb wird empfohlen vor allem ältere Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizinez und linksventrikulärer Schädigung in der Vorgeschichte mit der geringst möglichen Dosierung eines NSAIDs zu behandeln sowie die Verwendung von Substanzen mit kürzeren Halbwertszeiten vorzuziehen. Eine weitere Veröffentlichung (Ref.Nr. 42) dagegen kommt anhand der Studienlage in 2002 zu dem Schluss, dass kein Hinweis für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse mit Celecoxib im Vergleich zu konventionellen NSAIDs existiert.

### 2.3.5 Dosierung und Nebenwirkungen von Celecoxib

Cohen et al. (Ref.Nr. 151) überprüfte warum so viele dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten und identifizierte dabei ältere Frauen als die Mehrheit der Leidtragenden. Zurückgeführt werden diese Defizite auf einen Informationsmangel, da mit geeigneten Informationen zur Dosierung von Arzneimitteln bei älteren Patienten, speziell bei älteren Frauen, dosisabhängige Nebenwirkungen häufig vermieden werden könnten.

### 2.3.6 Arzneimittelinteraktion mit Celecoxib

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und NSAIDs, einschließlich Celecoxib ist zu Behandlungsbeginn eine engmaschige Überwachung der Serumlithiumspiegel ratsam, auch und v.a. bei betagten Patienten (Ref.Nr. 6).
Bei der Begleittherapie mit Antikoagulantien ist erwähnenswert, dass Arzneimittelinteraktionen mit COX-2 Inhibitoren besser abgeschätzt werden können als mit nichtselektiven NSAIDs, da diese selbst die Plättchenfunktion nicht beeinflusst (Ref.Nr. 59).

## 2.4 Wissenschaftliche Korrespondenz (Letters)

Hierunter finden sich einige kritische Diskussionen darüber, ob das pharmakologische Profil der selektiven COX-2 Inhibitoren dem, der bisherigen, nichtselektiven NSAIDs in der Arzneistoffklasse der nichtsteroidalen Analgetika tatsächlich überlegen ist. In der hier gesichteten Literatur werden ausschließlich Celecoxib und Rofecoxib als Vertreter der Coxibe diskutiert. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass bestimmte Faktoren, wie fortgeschrittenes Alter und gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte das Risiko für fatale Fälle gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen. Auch aus den Veröffentlichungen dieses Typs geht hervor, dass die Verwendung von COX-2 Inhibitoren bei Risikopatienten erst nach sorgfältiger Anamnese und der Abwägung alternativer Möglichkeiten erfolgen sollte. Eine Übersicht sowie eine Zusammenfassung der Veröffentlichungen wissenschaftlicher Korrespondenz ist im Anhang 4 zu finden.

# 3 Diskussion Literaturrecherche

Die Ergebnisse der Literatursuche sollen im folgenden Abschnitt kritisch kommentiert werden. Ebenso soll der praktische Nutzen der in der Literatursuche erhaltenen Ergebnisse hinsichtlich der Behandlung geriatrischer Patienten beleuchtet werde. Die Diskussion ist entsprechend dem Ergebnisteil nach klinischen Studien, Einzelfallberichten, Reviews und wissenschaftlicher Korrespondenz gegliedert.

## 3.1 Diskussion klinische Studien

Insgesamt können in den klinischen Studien aus der Literatursuche einige wenige, in die Praxis übertragbare, relevante Ergebnisse für die Therapie geriatrischer Patienten mit COX-2 Inhibitoren gefunden werden. Im folgenden werden daher aus den Ergebnissen nur die relevanten Studien diskutiert.

Praxisrelevantes zur allgemeinen Behandlung geriatrischer Patienten mit Celecoxib kann aus zwei Studien der Literatursuche entnommen werden. Von Lisse et al. (Ref.Nr. 190) veröffentlichte Ergebnisse einer Studie weisen darauf hin, dass auch die Gruppe älterer Patienten wirksam mit Celecoxib behandelt werden kann. Ebenso schien auch ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil des Wirkstoffs für diese Altersgruppe vorzuliegen. Die Ergebnisse stammen aus drei multizentrischen Studien, wobei insgesamt 374 ältere Patienten (≥70 Jahre) für 12 Wochen mit Celecoxib behandelt wurden. Aufgrund des repräsentativen Patientenkollektives können die Studienergebnisse als guter Hinweis für eine wirksame und verträgliche vorübergehende Behandlung älterer Patienten mit täglich 200 mg bzw. 400 mg Celecoxib angesehen werden. Auch bei einem Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Celecoxib mit Diclofenac-Cholestyramin von Suarez-Otero et al. (Ref.Nr. 153) konnte die Wirksamkeit bei ältere Osteoarthrose-Patienten bestätigt werden. Darüber hinaus schien Celecoxib anhand der Ergebnisse dieser Studie ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil als das Kombinationspräparat bei der untersuchten Patientengruppe aufzuweisen. Collantes-Estevez et al. (Ref.Nr. 61) dagegen sehen in ihrer Veröffentlichung einen klaren Hinweis dafür, dass besonders ältere Patienten mit Osteoarthrose in vielen Fällen nicht zufriedenstellend mit nicht selektiven NSAIDs sowie Celecoxib behandelt werden. Leider geht aus dieser Veröffentlichung nicht hervor, ob harte Kriterien für den Medikamentenwechsel im Protokoll der Studie festgelegt waren. Falls der Medikationswechsel von allen teilnehmenden Ärzten nicht nach einheitlichen Kriterien vollzogen wurde, können die Ergebnisse dieser Studie weder als repräsentativ noch als richtungsweisend gelten. Dennoch konnten Alter, Adipositas, Depression, Diabetes und der Allgemeine Gesundheitszustand aufgrund der Osteoarthrose mit einem häufigeren Medikationswechsel in Verbindung gebracht werden. Die Faktoren Alter und Adipositas könnten als Hinweis eines suboptimalen pharmakologischen Profils von Celecoxib für die jeweiligen Patientengruppen interpretieren werden. Eine mögliche Ursache dieser Beobachtung könnte in einer veränderten Pharmakokinetik des Arzneistoffes bei dieser Patientengruppe begründet sein.

Bei den von Mamdani et al. (Ref.Nr. 45) veröffentlichten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Celecoxib handelt es sich um Daten aus einer retrospektiven Kohortenstudie. Die Ergebnisse dieser Studie liefern wertvolle Erkenntnisse zur Einschätzung der kardiovaskulären Sicherheit von Celecoxib bei älteren Patienten, welche erstmals mit einer COX-2-Inhibitor-Therapie beginnen. Dieser Veröffentlichung zur Folge besteht keine Erhöhung eines kurzzeitigen Risikos für akute Myokardinfarkte bei Therapiebeginn mit Celecoxib, Naproxen oder anderen nicht selektiven NSAIDs. Das mittlerweile aufgrund seines kardiovaskulären Risikoprofils vom Markt zurückgenommene Rofecoxib wurde leider nicht mit untersucht. Die Ergebnisse der hier diskutierten Studie erscheinen

plausibel, da es sich um eine Bewertung des kurzfristigen Risikos handelt und das gegenwärtige für die Gruppe der COX-2 Inhibitoren diskutierte kardiovaskuläre Nebenwirkungsprofil eher die Sicherheit bei langfristiger Einnahme dieser Substanzen bewertet.

Über kardiovaskuläre Wirkungen von COX-2 Inhibitoren wird in sechs Studien Wissenswertes berichtet. Ray et al. (Ref.Nr. 87) stellen in einer retrospektiven Kohortenstudie für Patienten im Alter zwischen 50 und 84 Jahren in Zusammenhang mit Rofecoxib 25 mg oder nicht selektiven NSAIDs kein erhöhtes Risiko für Herzkreislauferkrankungen fest. Der Betrachtungszeitraum betrug knapp 2,5 Jahre. In einer Untersuchung von Whelton et al. (Ref.Nr. 189) wurde dagegen festgestellt, dass ältere Patienten, die Antihypertensiva zusammen mit COX-2 Inhibitoren einnehmen hinsichtlich kardiorenaler Ereignisse überwacht werden sollte. Anhand umfangreicher Daten aus klinischen Studien sowie sonstige verfügbare wissenschaftliche Belege wurde ein erhöhtes Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse für COX-2 Inhibitoren festgestellt[17)]. Die aktuellen Empfehlungen der europäischen Arzneimittebehörde lauten daher, dass diese Produkte nicht bei Patienten mit ischämischen Herzkrankheiten oder Schlaganfällen angewendet werden dürfen[17)]. Hierzu sei noch angemerkt, dass aus einer retrospektiven Kohortenanalyse von Zhao et al. (Ref.Nr. 91) hervorging, dass vorzugsweise ältere Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit selektiven COX-2 Inhibitoren behandelt wurden. Diese Untersuchung bezieht sich allerdings auf den Zeitraum von Januar 1999 bis September 2000. Interessant wäre, ob dies auch für folgende Untersuchungen gelten kann. Weiterhin wäre es wichtig zu wissen, ob dieser Zusammenhang bei Berwertung der kardiovaskulären Sicherheit von COX-2 Inhibitoren durch die europäischem Arzneimittelkommission berücksichtigt wurde. Dennoch konnten in der placebokontrollierten Studie von Chenevard et al. (Ref.Nr. 52) günstige Auswirkungen einer zweiwöchigen Therapie mit Celecoxib 200 mg auf die Endothelelastizität älterer Patienten mit schweren koronararteriellen Erkrankungen beobachtet werden. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten gleichzeitig eine Therapie mit Aspirin und Statinen erhielten. In der Veröffentlichung finden sich ausführliche Informationen zu den verwendeten Methoden sowie zum Design der Studie. Daher liefern die erhobenen Daten trotz eingeschränkter Patientenzahl gute Anhaltspunkte. Möglicherweise können COX-2 Inhibitoren erfolgreich bei Risikopatienten mit koronaren Herzerkrankungen eingesetzt werden, wenn gleichzeitig eine Begleittherapie zur Kardioprotektion, beispielsweise mit niedrig dosiertem Aspirin erfolgt.

In der Studie von Whelton et al. (Ref.Nr. 81) wird nichts anderes als der bereits von Cho et al. (Ref.Nr.15) gefundene Zusammenhang bestätigt, eine nicht signifikante Blutdruckveränderungen bei gleichzeitiger Therapie mit Celecoxib bzw. Rofecoxib. Whelton et al. beobachteten mit Celecoxib eine nicht signifikante Erhöhung des Blutdrucks nach 42-tägiger Therapie, Cho et la. retrospektiv eine nicht signifikante Erniedrigung nach 90-tägiger Therapie. Die Auswertung erfolgte jeweils für ältere Patienten mit dem Unterschied, dass die von Whelton et al. untersuchten gleichzeitig eine stabile Antihypertensivatherapie erhielten. Gründe für die unterschiede bei den Beobachtungen können in der Studiendauer und der Begleitmedikation gesehen werden. Dennoch ist beachtenswert, dass in beiden Studien jeweils eine signifikante Blutdruckerhöhung mit Rofecoxib gegenüber Celecoxib beobachtet werden konnte.

Auch renale bzw. kardiorenale Wirkungen selektiver COX-2 Inhibitoren werden immer wieder kritisch diskutiert. Bezüglich der kardiorenalen Sicherheit von Celecoxib und Diclofenac stellten Dilger et al. (Ref.Nr. 98) 2002 bei jüngeren und älteren Probanden keine signifikanten Veränderungen des Blutdrucks und der Nierenfunktion bei einer zweiwöchigen Therapie fest. Dagegen legen Schwartz et al. (Ref.Nr. 109) anhand ihrer Untersuchung die Schlussfolgerung nahe, dass mit COX-2 Inhibitoren ähnliche Wirkungen auf das Nierensystem zu erwarten sind, wie sie mit nicht selektiven NSAIDs bekannten sind. Für eine abschließende Bewertung stehen allerdings noch nicht genügend Daten aus der klinischen Praxis zur Verfügung. Außerdem wurden in dieser Studie lediglich vorübergehende Auswirkungen auf die Nierenfunktion untersucht, so dass diese Studie keine Anhaltspunkte zur Abschätzung eines möglichen Effekts bei Langzeiteinnahme der Arzneimittel zulässt. Auch eine Untersuchung von Whelton A et al. (Ref.Nr. 220) ist hierzu nur mäßig aufschlussreich. Die Ergebnisse zeigen gewisse Anhaltspunkte zum Einfluss von Celecoxib und Naproxen auf die Nierenfunktion älterer Probanden. Leider fehlt eine Placebo-Kontrollgruppe, so dass die Größe der gemessenen Veränderungen nur relativ zum aktiven Vergleichspräparat beurteilt werden kann. Interessant, aber nicht veröffentlicht, wären auch die Ergebnisse des pharmakokinetischen Monitoring, das an Tag eins, Tag fünf und nach zehn Tagen anhand von sieben Blutentnahmen innerhalb der ersten zwölf Stunden stattfand. Da sich die pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden getesteten Substanzen aufgrund verschiedener Substanzeigenschaften unterscheiden, könnte möglicherweise ein Zusammenhang pharmakokinetischen Eigenschaften und dem Grad der Beeinflussung der Nierenfunktion abgeleitet werden. Anhand der jeweiligen Substanzkinetik könnte so eine gewisse Voraussage getroffen werden, anhand der sich das Risiko renaler unerwünschter Wirkungen einschätzen ließe. Genauere Erkenntnisse können nur durch weitere Untersuchungen an älteren Patienten gewonnen werden. Für die Praxis sehr relevante Erkenntnisse könnten durch Studien mit erkrankten, älteren Patienten erworben werden.

Erkenntnisse zu Wechselwirkungen mit dem Antikoagulans Warfarin, das weniger hier zu Lande als in den USA eingesetzt wird, berichten Schaefer et al. (Ref.Nr. 25). Das Studienergebnis deutet ein gewisses Interaktionspotential zwischen Warfarin und den COX-2 Inhibitoren Celecoxib und Rofecoxib bei älteren Männern an. Zu ähnlichen Schlüssen gelangen die Autoren, der vier in Abschnitt 2.2.2.1 aufgeführten Einzelfälle einer erhöhten INR, die zusammen mit Warfarin und Celecoxib bei älteren Frauen beobachtet wurde. Insgesamt kann hier ein Trend für eine Interaktion dieser Arzneimittel, speziell bei älteren Patienten, erkannt werden.

Informationen zum Einsatz selektiver COX-2 Inhibitoren bei Patienten mit Aspirin induziertem Asthma stellen Martin-Garcia et al. (Ref.Nr. 67) bereit. In einer Gruppe Patienten mit Aspirin bzw. NSAID induziertem Asthma wurde Celecoxib 200 mg von allen Teilnehmern gut vertragen. Dies legt den Schluss nahe, dass der Wirkstoff Celecoxib möglicherweise eine sichere Behandlungsalternative gegenüber nicht-selektiven NSAIDs für diese Patienten darstellt. Leider fehlt in der Studie eine Vergleichgruppe mit einem traditionellen NSAID, wobei die entsprechende Studiendurchführung aus ethischer Sicht sicher nicht ganz unproblematisch sein dürfte. Ähnliches konnte auch im Falle einer

79-jährigen Patientin, wie unter Abschnitt 2.2.3.3 aufgeführt beobachtet werden, bei der sich Celecoxib als sichere Behandlungsalternative zu traditionellen NSAIDs erwies. Dennoch ist die Erfahrung hierzu noch sehr begrenzt, so dass bei dem Einsatz von Celecoxib bei älteren Patienten mit NSAID induziertem Asthma weiterhin Vorsicht geboten ist.

Die bis zum Zeitpunkt der abschließenden Literatursuche, einzige Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik älterer im Vergleich zu jüngeren Probanden wurde 2003 von Brenner et al. (Ref.Nr. 57) veröffentlicht. Die Autoren schlussfolgern anhand der Ergebnisse, dass bei älteren Menschen bis 75 Jahre keine Dosisreduktion für die Behandlung mit Celecoxib 200 mg erforderlich wäre. Dies steht jedoch nicht im Einklang mit den Gebrauchsempfehlungen des Herstellers. Dieser empfiehlt die Hälfte der üblichen Dosis für ältere Patienten bei Beginn der Therapie. Weitere Erkenntnisse hierzu können in Anschnitt III dieser Arbeit gefunden werden.

## 3.2 Diskussion Einzelfallberichte

### 3.2.1 Diskussion unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Diskussion unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird in den Ergebnissen, dargestellt in Abschnitt 2.2.1 in Folge der jeweiligen Fallbeschreibungen, aufgeführt. Ebenso findet sich nach den jeweils nach Körpersystemen und Fachinformation gegliederten Abschnitten eine zusammenfassende Berwertung aller zu geordneten Fallberichte. Würde diese Diskussion an dieser Stelle erscheinen würde die Übersichtlichkeit der Arbeit beeinträchtigen.

Von nicht in der deutschen Fachinformation erwähnten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Niere und Harntrakt, Verdauungstrakt, Nervensystem und Psyche sind mehrheitlich ältere Patienten betroffen. Für Nieren und Harntrakt sowie Psyche betrifft dies jeweils 66,67 %, für Verdauungstrakt und Nervensystem jeweils 100% der Patienten, welche bisher unbekannte Nebenwirkungen zeigten.

In der Praxis sollte daher bei älteren Patienten systematisch auf Nebenwirkungen geachtet werden. Dies betrifft nicht alleine COX-2 Inhibitoren, sondern alle neueren Arzneistoffklassen, da Nebenwirkungen, diese Altersgruppe betreffend meist erst in der klinischen Praxis erkannt werden können[71)]. Ebenso sollte eine Dosisreduktionen bei älteren Menschen, vornehmlich bei Medikamenten die zur Prophylaxe dienen, sorgfältig abgewägt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden und die Arzneistoffbelastung des Körpers so gering wie möglich zu halten. Dies trifft in erhöhtem Maße gerade bei älteren multimorbiden Patienten, die einer Belastung durch Polypragmasie ausgesetzt sind und daher per se ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen aufweisen.

### 3.2.2 Diskussion Arzneimittelinteraktion mit Warfarin

Aufgrund der berichteten Einzelfälle kann empfohlen werden die Blutgerinnung bei Einnahme von Warfarin oder ähnlichen Substanzen zu überwachen, wenn diese zusammen mit Celecoxib

verabreicht werden[18]. Darüber hinaus ist von Celecoxib bekannt, dass es CYP2D6 hemmt, wodurch es zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Substraten dieses Enzyms, wie z.B. SSRI, Neuroleptika und Antiarrhytmika kommen kann[18]. Celecoxib selbst wird in Phase 1 über CYP2C9 metabolisiert[18].

Für Warfarin sind zahlreiche Interaktionen sowie dessen Interaktionspotential beschrieben. Gesichert ist die Erkenntnis, dass Warfarin durch Enzymhemmung unter anderem die Biotransformation von Cimetidin, Allopurinol, Clofibrat, Metronidazol und nichtsteroidalen Antiphlogistika hemmt[26]. Auch eine Wirkungsverstärkungen z.B. mit Amiodaron, Cephalosporinen, Ciprofloxacin, Diazoxid, Doxycyclin, Lovastatin, Simvastatin, Ketoconazol, Methotrexat, Omeprazol, Phenothiazinen, Tamoxifen und Valproinsäure mit ungeklärtem Mechanismus sind mit Warfarin bekannt[26]. Warfarin liegt als Racemat vor, wobei das S-Enantiomer von Warfarin hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert wird[56]. Es ist bekannt das dieses Enzym einem genetischen Polymorphismus unterliegt[60]. Weiterhin sind am Metabolismus von S-Warfarin die Enzyme Cytochrom P450 2C19, 2C8 und 2C18 beteiligt[56]. Daher besteht für Celecoxib und Warfarin theoretisch an CYP2C9 eine Interaktionsmöglichkeit.

Darüber hinaus wurde bereits eine altersabhängige Abnahme in Gehalt und Funktion von CYP2C9/10 gezeigt[83]. Es wäre demnach möglich, dass eine Interaktion altersabhängig klinisch auffällig wird aufgrund einer Kapazitätsausschöpfung des CYP2C9 Enzyms bei gleichzeitiger Gabe der Arzneimittel. Die Folge wäre eine höhere Plasmakonzentration der Arzneistoffe und eine damit einhergehende Wirkungsverstärkung, was für Warfarin durch eine erhöhte INR auffällig wurde. Dieser angenommene Mechanismus der Interaktion über CYP2C9 wird in einer Studie von Schaefer et al. bestätigt[78].

Eine weitere theoretische Interaktionsmöglichkeit von Celecoxib und Warfarin besteht darin, dass beide Substanzen in therapeutischer Dosierung stark plasmaproteingebunden sind. Celecoxib zu 97 %, vorwiegend an Albumin[18] und Warfarin zu 99 %, wobei das Verteilungsvolumen etwa dem des Albumins entspricht[19]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Synthese von Plasmaalbumin ab[71] und der Albumingehalt des Blutplasmas ist im Alter um rund 20 % erniedrigt[26]. Da es sich um zwei stark an Albumin gebundene Arzneimittel handelt und der Albumingehalt alterabhängig abnimmt, ist eine kompetitive Verdrängung der Arzneistoffe aus ihrer Plasmaproteinbindung in Erwägung zu ziehen. Dies würde zu einer Erhöhung des freien Arzneistoffanteils im Plasma führen, was sich in einer Wirkungsverstärkung der betreffenden Substanz oder Substanzen widerspiegelte. Ebenso existiert aber auch die Ansicht, dass Veränderungen dieses Ausmaßes nicht von praktischer Bedeutung sind[26].

Entgegen den oben beschriebenen Beobachtungen einzelner Fälle konnte in einer Studie zur Untersuchung der Interaktion zwischen Celecoxib und Warfarin keine signifikante Beeinflussung der pharmakokinetischen Parameter von Warfarin, weder die des R- noch die des S-Enantiomers durch zweimal täglich Celecoxib 200 mg festgestellt werden[44]. Ebenso konnte kein signifikanter Einfluss bei der Behandlung mit Celecoxib auf die Warfarin induzierte, verlängerte Prothrombinzeit erkannt werden[44]. Die Daten wurden anhand einer offenen, randomisierten, Parallel-Gruppen Untersuchung mit Mehrfachdosierung an 24 Probanden im Alter zwischen 19 und 50 Jahren gewonnen[44].

Unabhängig davon werden aber in der Fachinformation eines Arzneimittels mit dem Wirkstoff Warfarin im Abschnitt 7. „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“ Faktoren angegeben, die alleine oder

zusammen die Antikoagulationswirkung verstärken können. Neben körpereigenen Faktoren, wie schlechtem allgemein Zustand, werden einige Arzneistoffklassen, darunter auch Analgetika, orale Antidiabetika, Ulkustherapeutika, Lipidsenker und Vitamine genannt[19)]. Alleine anhand dieser Faktoren sollte bei der Therapie mit Warfarin für multimorbide und/oder ältere Patienten ein erhöhtes Wechselwirkungsrisiko bei der Arzneimitteltherapie berücksichtigt werden. Der generellen Überwachungsempfehlung, bei Gabe eines zusätzlichen Arzneistoffes zusammen mit Warfarin Vorsicht walten zu lassen, sollte daher bei geriatrische Patienten besondere Beachtung finden, nicht nur bezüglich einer Begleittherapie mit Celecoxib.

### 3.2.3 Diskussion Arzneimittelinteraktion mit Lithium

In der Fachinformation von Celebrex® werden keine Angaben zu einer Interaktionsmöglichkeit mit Lithium gemacht. Dagegen wird in der Fachinformation eines Lithium-haltigen Präparates unter 7. „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln" darauf hingewiesen, dass Lithium mit einer Vielzahl von Arzneimitteln interagieren kann und daher eine engmaschige Kontrolle des Serumlithiumspiegels und gegebenenfalls eine Dosisanpassung, insbesondere bei der gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, empfohlen wird[23)]. Die interagierenden Arzneistoffklassen werden einzeln aufgeführt, darunter auch Neuroleptika (z.B. Risperidon, Levomepromazin und Phenothiazin), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z.B. Sertralin) und nichtsteroidale Antirheumatika[23)]. Auch in Lehrbüchern wird auf die Möglichkeit einer Plasmaspiegelerhöhung von Lithium mit nichtsteroidalen Antiphlogistika, ACE-Hemmern und SSRI hingewiesen[26)]. Weiterhin beschreibt der Abschnitt 13.3 „Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit" der Fachinformation eines Lithiumacetat-haltigen Präparates, dass Lithium hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird und die renale Lithium-Clearance bei inkurrenten Infektionen, Erbrechen, Durchfall, Flüssigkeitsmangel und durch Medikamente reduziert sein kann und dadurch eine Intoxikation hervorgerufen werden kann[23)]. Es sei hier auf die häufig bei älteren Patienten bestehenden Dehydratation hingewiesen[15)71)].
Durch die Beteiligung des COX-2 Isoenzyms an renalen Regulationsmechanismen[31)101)], wie beispielsweise der Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung und tubulärer Funktionen, kann eine Hemmung des Enzyms durch einen COX-2 Inhibitor unter bestimmten Bedingungen zu einer verminderten Nierenleistung führen[8)]. Als wahrscheinlichster Mechanismus wird die Beeinträchtigung der renalen Durchblutung angenommen, welche zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate und Erhöhung der Absorption im proximalen Tubulus und daher zu einer Reduktion der renalen Lithium-Clerarance führt[8)]. Dies hätte erhöhte Serum-Lithium-Spiegel zur Folge. Für nicht selektive NSAIDs ist dieser Zusammenhang bereits beschrieben[23)]. Aufgrund dieser Überlegungen und einer, im Alter wahrscheinlich von der erhöhten COX-2 Expression in der Makula Densa abhängigen Aufrechterhaltung der renalen Hämodynamik[75)], könnte speziell für ältere Menschen ein erhöhtes Risiko für diese Arzneimittelinteraktion bestehen.

Auch im Rahmen der Zulassung von Celebrex® wurde die Wechselwirkung von Celecoxib mit Lithium an gesunden Freiwilligen untersucht[18)]. Im Ergebnis zeigte sich im Vergleich zu einer Lithium-Monotherapie eine signifikante Erhöhung der gesamten Lithium-Plasmakonzentration um 18 % und

der maximalen Plasmakonzentration von Lithium um 16 %[18]. Aufgrund des engen therapeutischen Fensters von Lithium sollten auch geringen Veränderungen der Lithium-Plasmaspiegel Beachtung geschenkt werden, insbesondere dann, wenn bei einer Behandlung des Patienten noch weitere Medikamente hinzukommen.

#### 3.2.4 Arzneimittelinteraktion mit Clopidogrel

Es ist bekannt, dass die Einnahme von Pharmaka, welche die Blutgerinnung oder die Plättchenfunktion hemmen, das Blutungsrisiko erhöht[26]. Zudem wird in der Fachinformation eines Clopidogrel haltigen Arzneimittels im Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ mit unter auf die Gruppe der NSAR hingewiesen[22]. Die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel und Naproxen führte zu einem vermehrten okkulten gastrointestinalen Blutverlust[22]. Aufgrund des Fehlens von Interaktionsstudien mit anderen NSAR ist jedoch nicht bekannt, ob hier für alle NSAR ein erhöhtes Risiko besteht[22]. Die gleichzeitige Gabe von NSAR und Clopidogrel sollte daher mit Vorsicht erfolgen[22].
Darüber hinaus ist beachtenswert, dass der Carboxylsäure-Metabolit von Clopidogrel die Aktivität von CYP2C9 hemmen kann[22]. Nachdem Celecoxib hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert wird, kann eine Hemmung dieses Enzyms durch Clopidogrel theoretisch zu einer Erhöhung der Arzneistoffplasmaspiegel von Celecoxib führen. Ob und welche Auswirkungen eine solche Plasmaspiegelerhöhung von Celecoxib auf das Blutungsrisiko hat, ist nicht bekannt. Es ist aber bekannt, dass COX-2 Inhibitoren, wie Celecoxib normalerweise die Plättchenfunktion nicht beeinflussen[74].

### 3.3 Diskussion Reviews

Aufgrund einer offenbar uneinheitlichen Datenlage wird dieser der Einfluss selektiver COX-2 Inhibitoren auf die Nierenfunktion auch in den Reviews kontrovers diskutiert. Ein möglicher Grund für die unterschiedliche Studienergebnisse könnte die Verwendung verschiedener klinischer Modelle und Studienkonzepte sein. Zusammenfassend kann jedoch im Hinblick auf das Risiko kardiorenaler unerwünschter Arzneimittelwirkungen festgestellt werden, dass in der Mehrzahl der hier aufgeführten Veröffentlichungen zu diesem Thema empfohlen wird, Risikopatientengruppen nur mit Vorsicht und unter engmaschiger Kontrolle zu behandeln. Ebenso wird jeweils darauf hingewiesen, dass die meisten unerwünschten Effekte und auch Arzneimittelinteraktionen dosisabhängig auftreten. Als Risikogruppe wird auch die Gruppe älterer Patienten genannt. Interessant wäre, ob diese Patienten durchschnittlich höhere Arzneistoffplasmaspiegel entwickeln.

Ebenso wie der Einfluss der betrachteten Arzneistoffklasse auf die Nierenfunktion werden Auswirkungen einer Therapie mit COX-2 Inhibitoren auf das Kardiovaskularsystem diskutiert. Nach der Marktrückname des Wirkstoffes Rofecoxib im Jahr 2004 steht die kardiovaskuläre Sicherheit dieser Arzneistoffgruppe im Fokus der Diskussionen. Aber auch zuvor wurde dieses Thema in Reviews, die sich im Ergebnis der Literatursuche dieser Arbeit befinden, behandelt.

Strand et al. (Ref.Nr. 103) begutachteten die Studien, CLASS und VIGOR hinsichtlich der Diskussion des Risikos für thrombotische Ereignisse mit COX-2 Inhibitoren. Die Autoren stellten dabei fest, dass weder CLASS noch VIGOR dazu konzipiert waren, eine Aussage über das Risiko kardiovaskulärer thrombotischer Effekte von COX-2 Inhibitoren zu machen. Dennoch deutet die Datenlage darauf hin, dass die in den Studien berichteten schweren thromboembolischen kardiovaskulären Nebenwirkungen, v.a. die mit Rofecoxib beobachteten in geeigneten Studien bewertet werden sollten. Denn die mit Rofecoxib beobachteten Nebenwirkungen waren doppelt so häufig wie mit Naproxen. Diese Tatsache wurde bisher damit begründet, dass Naproxen antithrombotische Effekte zeigt. Dass dies nicht die alleinige Erklärung sein kann zeigte jüngst die Marktrücknahme des Handelspräparates mit dem Wirkstoff Rofecoxib. Die in CLASS mit Celecoxib beobachteten Ereignisse waren dagegen ähnlich häufig wie die mit Diclofenac und Ibuprofen beobachteten thromboembolischen kardiovaskulären Nebenwirkungen und lagen prozentual im Bereich der mit Naproxen beobachteten aus VIGOR. Hier muss noch hinzugefügt werden, dass sich die genannten Häufigkeiten aus CLASS auf die Gruppe der Patienten bezieht, die keine Acetylsalicylsäure zur Kardioprotektion erhielten.
Des Weiteren sollten Untersuchungen durchgeführt werden, um Anhaltspunkte für geeignete Dosierungen bei älteren oder multimorbiden Patienten zu erhalten. Bei Wahl der geeigneten Dosierung besteht die Möglichkeit, die Vorteile der COX-2 Inhibitoren gegenüber nichtselektiver NSAIDs auch bei den genannten risikoreichen Patientengruppen zu erhalten, nicht zuletzt weil eine Behandlung mit NSAIDs bei älteren Patienten die Häufigste ist (Ref.Nr 148).

### 3.4 Diskussion wissenschaftliche Korrespondenz (Letters)

Auf eine Diskussion der Veröffentlichungen des Typs ‚Letters' wird verzichtet, da es sich hierbei inhaltlich bereits um Diskussionen zu vorangegangenen Veröffentlichungen handelt.

### 3.5 Zusammenfassung der Diskussionsergebnisse

Anhand der Diskussion der Ergebnisse dieser Literatursuche zeichnet sich ab, dass bei einer vorübergehenden Behandlung mit Celecoxib auch für die Gruppe der über 65-Jährigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil des Wirkstoffs besteht. Wie weitere Studienergebnisse zeigen, kann dies aber nicht uneingeschränkt gelten. Bei bestehenden ischämischen Erkrankungen, einer von Produkten der Cyclooxygenase-2 abhängigen Nierenfunktion, bestimmten Stadien entzündlicher Darmerkrankungen, gastrointestinalen Blutungen sowie bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Sulfonamiden ist auch bei älteren Patienten eine Therapie mit Celecoxib nicht angezeigt.
Aufgrund einer in dieser Altersgruppe häufigen Antikoagulantientherapie sollte ebenso auf Interaktionsreaktionen bei gleichzeitiger Behandlung mit Celecoxib geachtet werden, speziell zusammen mit Warfarin. Darüber hinaus bestätigt sich auch anhand der Literaturergebnisse, dass bei gleichzeitiger Therapie von Lithium mit Celecoxib Vorsicht geboten ist, da es zu einer Erhöhung der Serum-Lithiumspiegel kommen kann. Diese Interaktionsmöglichkeit sollte jedoch auch bei jüngeren Erwachsenen beachtet werden, da in den Literaturergebnissen kein Hinweise für eine Prävalenz dieser Interaktion bei älteren Patienten gefunden wurde. Für eine häufig bei älteren Patienten

empfohlene Dosisreduktion werden hier keine Hinweise gesehen. Die Literatursuche ergab für ältere, multimorbide Patienten keine greifbaren Ergebnisse hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Celecoxib.

# III Klinische Studie

Das größte Kollektiv, der an rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis leidenden Patienten ist 65 Jahre oder älter. Eine Statistik aus dem Jahr 1996 zeigt, dass in den USA 45,6% der 65 Jahre oder älteren Personen an Arthritis litten[31)]. Allein angesichts daran wird die Notwendigkeit einer angemessenen Pharmakotherapie in dieser speziellen Bevölkerungsschicht deutlich. Gerade in dieser Altersgruppe sollte bei jeder Art von Pharmakotherapie bedacht werden, dass sich die physiologischen Bedingungen mit zunehmendem Alter, wie einleitend erörtert (siehe I. Einleitung), stark von denjenigen eines Erwachsenen mittleren Alters unterscheiden.

Der Gebrauch von Pharmaka ist bei älteren Menschen über 65 Jahren sehr verbreitet und das Vorherrschen unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist in dieser Gruppe am größten[61)]. Daher sollten in dieser Altersgruppe zur Therapie vorzugsweise Arzneimittel mit besonders günstigem Risiko-Nutzen Profil zum Einsatz kommen. Der Wirkstoff Celecoxib wurde als selektives nichtsteroidales Antiphlogistikum mit günstigerem Nebenwirkungsprofil als bisherige nichtselektive NSAIDs eingeführt. Da das Nutzen-Risiko Verhältnis v.a. in der Gruppe der älteren Patienten von besonderer Bedeutung ist, soll anhand der vorliegenden Arbeit überprüft und diskutiert werden, ob die versprochenen und vermuteten günstigen Eigenschaften von Celecoxib auch für diese Patientenpopulation gelten.

## 1 Einleitung

In der vorangegangenen Literaturarbeit zur Evaluation des Kenntnisstandes über die Verwendung von Celecoxib bei geriatrischen Patienten kann man eine gewisse Unterrepräsentation der Population geriatrischer Patienten, im Verhältnis zur Arzneimitteleinnahme in dieser Population erkennen. Der Notwendigkeit einer angemessenen Pharmakotherapie älterer Patienten wird oft zu wenig Beachtung geschenkt. Deshalb wurde im Rahmen dieser Dissertation eine monozentrische, kontrollierte, offene Phase IV-Studie zur Ermittlung der Pharmakokinetik von Celecoxib bei älteren (≥ 65) multimorbiden Patienten initiiert und durchgeführt.

Aus vorangegangenen Untersuchungen ist bereits bekannt, dass sich die Kinetik von Celecoxib bei älteren Menschen gegenüber Jüngeren unterscheidet. Ältere Menschen zeigten hierbei höhere Arzneistoffplasmaspiegel. Für diese Untersuchungen wurden gesunde ältere Probanden ausgewählt. Dies spiegelt die interessierende Bevölkerungsgruppe leider nicht in angemessener Weise wider, da die Mehrzahl der behandelten älteren Patienten durchschnittlich mehr als ein Medikament einnehmen und gleichzeitig an verschiedenen, mehr oder weniger schweren Erkrankungen leiden. Daher ist die Bestimmung der Pharmakokinetik bei älteren, multimorbiden Patienten bedeutend schwieriger als bei Jüngeren. Darüber hinaus werden keinerlei Aussagen zu möglichen Ursachen dieser Feststellung gemacht, ebenso wenig werden Aussagen zu potentiellen Auswirkungen der im Alter veränderten Kinetik gemacht. Die Bestimmung der Pharmakokinetik für dieses Patientenkollektiv ist aus diesen Gründen von besonderer Wichtigkeit.

Als Hauptziel dieser Studie wurde daher die Ermittlung des Verhaltens einer einzelnen Dosis von 200 mg Celecoxib bei älteren multimorbiden Patienten gewählt. Ebenso sollen mögliche Einflüsse des

Alters, des Geschlechtes, zugrundeliegender Erkrankungen, des Body Mass Index und des Körperfettanteils auf pharmakokinetische Parameter untersucht werden. Eine Beeinflussung des Blutdruck und der Pulsrate wurde zudem untersucht.
Unserer Kenntnis nach sind noch keine Untersuchungen zur Kinetik des Wirkstoffes bei älteren multimorbiden Patienten durchgeführt worden, ebenso gibt es nur wenig und widersprüchliche Information zur Verträglichkeit der Substanz bei dieser Patientengruppe. Um die Kenntnisse darüber zu erweitern wurde im Rahmen dieser Arbeit eine klinische Studie an Patienten, die 65 Jahre oder älter sind und an mehr als einer Erkrankung oder Funktionsschwäche leiden durchgeführt.
Ein ausführliches Protokoll zur durchgeführten Studie liegt im Anhang 1 bei. Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Universität Erlangen-Nürnberg eingereicht, begutachtet und positiv beschieden, sowie bei der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt.
In den Abschnitten 3 „Ergebnis der klinischen Studie“ und 4 „Diskussion der Studienergebnisse“ wurden zur graphischen Datenanalyse Boxplots dargestellt. Diese geben den Median die Standardabweichung um den Mittelwert sowie die Spannweite der verwendeten Werte an.

# 2 Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt werden die Studienpopulation, die Probengewinnung und deren Aufarbeitung sowie die verwendeten Untersuchungsmethoden zur Datengewinnung beschrieben.

## 2.1 Definition der Studienpopulation

Das Studienziel konnte nur durch Auswahl geeigneter Patienten erreicht werden. Daher wurden Patienten nur in enger Zusammenarbeit mit Ärzten, v.a. den Oberärzten der medizinischen Klinik II des Klinikums Nürnberg gemäß den, im Studienprotokoll (Anhang 1) dargelegten Einschlusskriterien rekrutiert.
Die eingeschlossenen Patienten erfüllten folgende, im Studienprotokoll definierte Kriterien für das Vorliegen von Multimorbidität. Definitionsgemäß wird der Begriff Multimorbidität für das gleichzeitige Vorhandensein mehrfacher chronische oder akuter Erkrankungen und die körperliche Verfassung einer Person[91)] verwendet. In der durchgeführten Studie wurde ein Patient als multimorbide eingestuft, wenn er/sie an Erkrankungen leidet, welche vier oder mehr verschiedene Körpersysteme betreffen. Die Körpersysteme wurden gemäß der ‘Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme’ (ICD 10) gegliedert. Die Einteilung erfolgte anhand der Diagnosen stationär aufgenommener Patienten, die ebenfalls gemäß ICD 10 formuliert werden. Der Status ‚Krankheit’ wurde dann akzeptiert, wenn auch eine entsprechende medikamentöse Behandlung des Patienten vorlag. Weitere Einschlusskriterien waren ein Patientenalter von mindestens 65 Jahren, das Bestehen einer Osteoarthrose bzw. rheumatoiden Arthritis und damit verbundener Schmerzen, der Nachweis einer datierten und persönlich oder vom Betreuer unterschriebenen Einverständniserklärung. Aus dieser muss hervorgehen, dass der Patient (oder sein rechtlich akzeptierter Betreuer) über alle Aspekte der Studie informiert wurde, und der Wille und die Fähigkeit

den Studienvisiten, dem Behandlungsplan, den Laboruntersuchungen und anderen studienbedingten Vorgehensweisen nachzukommen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die gleichzeitig mit Warfarin, NSAID (ausgenommen Acetylsalicylsäure als Kardioprotektivum), Cyclosporin, Tacrolimus, Lithium oder Fluconazol behandelt wurden, Patienten mit bekannter Hypersensibilität gegenüber Celecoxib oder Sulfonamiden, mit Aspirin induziertem Asthma, oder anderen allergischen Reaktionen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure, oder anderen NSAIDs, sowie anderen Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitoren, Patienten mit aktiven peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen oder akuten Infektionskrankheiten (nach Einschätzung des behandelnden Arztes), Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizinez, mit schwerer Leber- (Child-Pugh $\geq$ 10) oder Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance $<$ 30ml/min) und Patienten, die gleichzeitig an einer anderen Studie teilnahmen.

## 2.2 Erfassung der pharmakodynamischen Parameter

### 2.2.1 Bioimpedanzanalyse (BIA)

Im Rahmen der Bioimpedanzanalyse wurden die aktive Körperzellmasse [kg], die fettfreie Masse [kg], der Zellanteil [%], die extrazelluläre Masse [kg], der Body Cell Mass Index [kg/m$^2$], der Body Mass Index [kg/m$^2$], die Fettmasse [kg], das Körperwasser [l], das extrazelluläre Wasser [l], der Anteil Extrazellulärwasser vom Gesamtkörperwasser [%], der Grundumsatz [kcal] und die Hydratation der Fettmasse [%] ermittelt.

Der Body Mass Index wurde berechnet als Körpergewicht / Körpergröße$^2$. Das Wiegen und Messen der Patienten erfolgte jeweils im Rahmen der stationären Aufnahme. Gewicht und Körpergröße von Patienten, welche aus Mobilitätsgründen oder anderen Gründen nicht gewogen und/oder gemessen werden konnten wurde durch den jeweils betreuenden Arzt abgeschätzt und als geschätzter Wert im CRF vermerkt.

Alle weiteren Parameter wurden durch Berechnung nach bioelektrischer Impedanzanalyse mit dem Messgerät Akern BIA 101 der MEDI CAL HealthCare GmbH, Karlsruhe bestimmt. Die Bioimpedanzanalyse nutzt die elektrischen Eigenschaften des menschlichen Körpers. Zur Messung wird ein sinusförmiger Wechselstrom mit 50 kHz Frequenz und konstanter Stromstärke an definierten Stellen des Körpers angelegt.

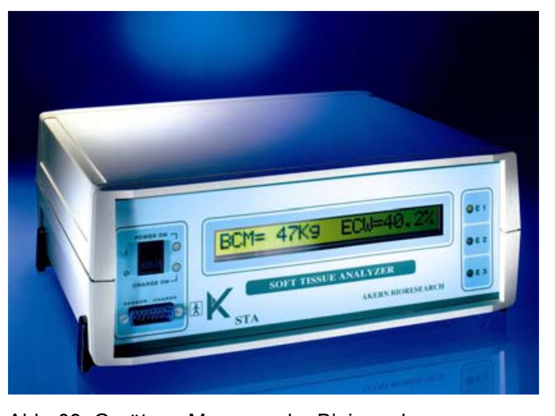





Abb. 09: Gerät zur Messung der Bioimpedanz

Um den Widerstand des gesamten Körpers zu erfassen, werden Messelektroden an Hand und Fuß einer Körperseite, vorzugsweise der rechten Seite, angelegt. Der Patient liegt während der Messung flach, mit entlang dem Körper ausgestreckten Armen und gestreckten Beinen im Bett. Vor jedem Messtag wird das Gerät mit einem Eichwiderstand überprüft.

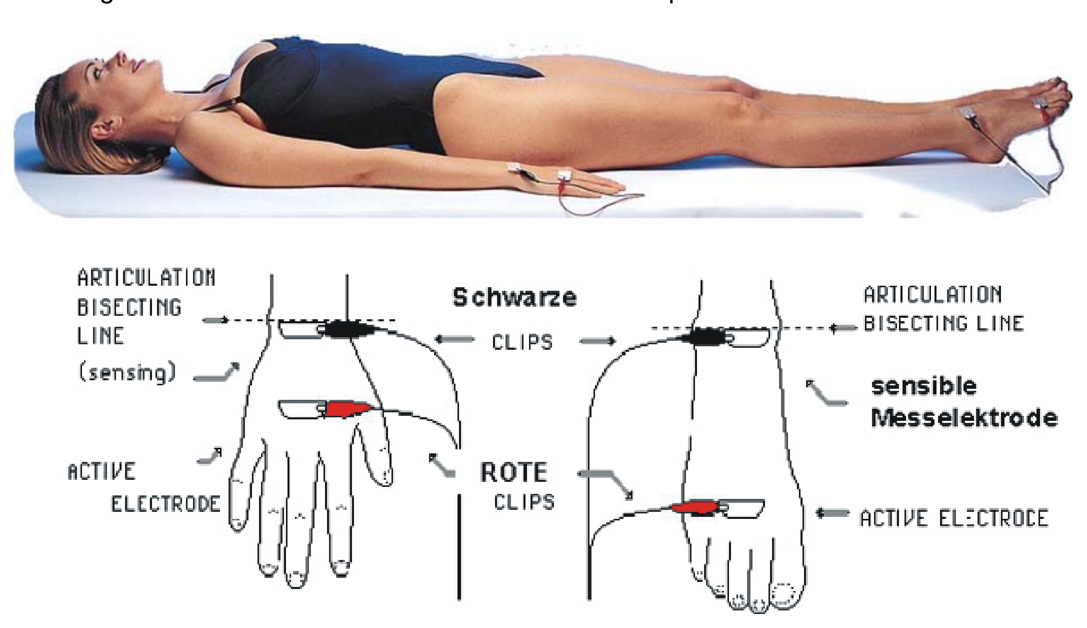



Abb. 10: Körper mit angeschlossenen Elektroden Übersicht, Elektroden an Hand und Fuß im Detail

Der Messung und Berechnung wird ein Drei-Kompartimentmodell zugrundegelegt. Dieses Model berücksichtigt die Fettmasse (FM) und die fettfreie Masse (FFM), die ihrerseits aus der Extrazellulärmasse (ECM) und der Körperzellmasse (BCM) besteht. Gemessen wird die Resistanz (Rz), als ohmscher Widerstand und die Reaktanz (Xc), als kapazitativer Widerstand des Körpers. Zur Auswertung und Berechnungen wurde die geeignete Computersoftware BodyComp V 7.0 verwendet.

| Gesamtkörpermasse | | |
|---|---|---|
| Fettmasse FM | Fettfreie Masse FFM | |
| Kompartiment 1 | Kompartiment 2 | Kompartiment 3 |
| | Extrazelluläre Masse ECM:<br>- Extrazelluläres Wasser<br>- Knochen, Bindegewebe | Körperzellmasse BCM:<br>Von Zellmembranen umschlossene Bereiche |
| FM = Gewicht - FFM | Ohmscher Widerstand:<br>Resistanz Rz | Kapazitativer Widerstand:<br>Reaktanz Xc |
| | | |

Abb. 11: Drei-Kompartimentmodell der Bioimpedanzanalyse

### 2.2.2 Blutdruck- und Pulsmessung über 24 Stunden

Der systolische und diastolische Blutdruck (sRR/dRR[mmHg]) wurde nach Riva/Rocci gemessen. Hierzu wurde ein ambulanter Blutdruckmonitor, Modell 90207, von Space Labs, ein kleines leichtes Gerät, das am Patienten über einen Zeitraum von 24 Stunden ambulante Blutdruck und Pulsmessungen vornimmt verwendet. Die gemessenen Werte werden im Gerät gespeichert und zur Erstellung eines Berichtes an ein SpaceLabs ABD-analyse-System (Model 90209) übertragen.

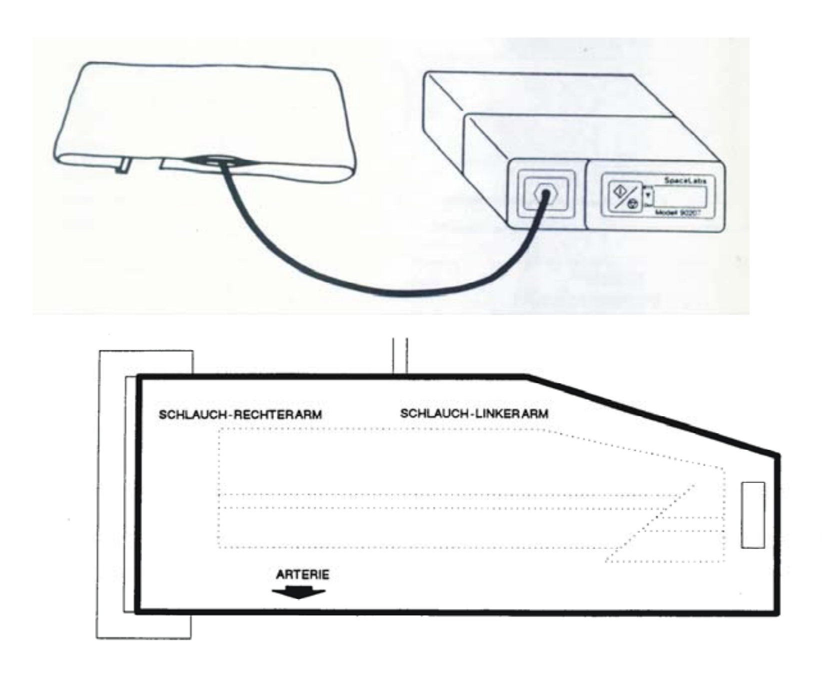



Abb. 12: Gerät mit angeschlossener Manschette und Manschette detailliert

Die Manschette der geeigneten Größe, mit durchschnittlich 24 bis 32 cm Umfang, wurde bei dem Patienten sicher am rechten oder linken Oberarm angebracht. Die Position der Manschette über der Arterie, wie durch einen Pfeil auf dieser angedeutet, wurde genauestens eingehalten. Um Messfehler hervorgerufen durch hydrostatische Druckunterschiede zu vermeiden wurde die Manschette am Arm auf Höhe des Herzens befestigt. Der Schlauch der Manschette wurde entlang des Arms hoch, über den Rücken verlegt, so dass er dem Patienten nicht unbequem war und nicht geknickt werden konnte. Dieser Schlauch ist durch ein Schraubgewinde an den Monitor anzuschließen.

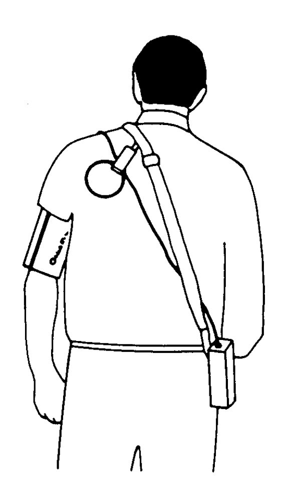


Abb. 13: Träger mit Gerät

Zur Überprüfung der Funktionstüchtigkeit des Monitors wurde der Blutdruck jeweils mindestens einmal manuell gemessen. Nach Verifizierung des korrekten Monitorbetriebs wurden die weiteren Messungen automatisch in regelmäßigen Zeitabständen vorgenommen.

Die vom ambulanten Blutdruckmonitor gesammelten Daten wurden zur Analyse der Daten, zum Berichtausdruck und zur Archivierung durch ein Verbindungskabel an eine Datenschnittstelle übertragen und mit einem Drucker ausgedruckt.

### 2.2.3 Begleitmedikation

Zur Ermittlung von möglichen Arzneimittelinteraktionen wurden alle Arzneimittel erfasst, welche die Patienten während Studienverlaufs einnahmen bzw. verabreicht bekamen. Bei der Begleitmedikation wurden der Handelsname des Arzneimittels, Wirkstoff, Dosierung, Applikationsart und Indikation erfasst.

### 2.2.4 Laborparameter

Es handelt sich hierbei um Routine Labortests der Inneren Medizin, die im Rahmen der üblichen Untersuchungen während des Krankenhausaufenthaltes in der Medizinischen Klinik II (Innere Medizin und Geriatrie) ermittelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten wurden folgende Parameter durch Untersuchungen aus Vollblut, Serum und Plasma bestimmt:

| Bestimmter Parameter | Abkürzung | Maßeinheit |
|---|---|---|
| Natrium | NA | mmol/l |
| Kalium | K | mmol/l |
| Calcium gesamt | CA | mmol/l |
| Phosphat anorganisch | P | mmol/l |
| Magnesium | MG | mmol/l |
| Harnstoff | HST | mg/dl |
| Kreatinin | CREA | mg/dl |
| errechnete glomeruläre Filtrationsrate | eGFR | ml/min |
| Triglyceride | TRIG | mg/dl |
| Cholesterin | CHOL | mg/dl |
| HDL-Cholesterin | HDLC | mg/dl |
| LDL-Cholesterin | LDLC | mg/dl |
| Bilirubin gesamt | BILG | mg/dl |
| Bilirubin direkt | BILD | mg/dl |
| Eiweiß gesamt | EIW | g/dl |
| Creatinkinase, 37°C | CK | U/l |
| Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (ASAT/AST), 37°C | GOT | U/l |
| Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALAT/ALT), 37°C | GPT | U/l |
| Lactatdehydrogenase, 37°C | LDH | U/l |
| Alkalische Phosphatase, 37°C | AP | U/l |
| γ-Glutamiyltransferase, 37°C | γ-GT | U/l |
| Cholinesterase, 37°C | CHE | kU/l |
| Amylase | AMY | U/l |
| Lipase | LIPA | U/l |
| C-reaktives Protein | CRP | mg/dl |
| Vitamin B12 | B12 | pg/ml |
| Folsäure | FOLS | ng/ml |
| Eisen | FE | µg/dl |
| Ferritin | FER | µg/l |
| Transferrin | TRF | mg/dl |
| Transferrinsättigung | TRFS | % |
| Prostata spezifisches Antigen | PSA | ng/ml |
| Thyreotropin | TSH | µIU/ml |
| Quickwert (Prothrombinindex) | PI | % |
| International Normalized Ratio | INR | |
| partielle Thromboplastinzeit, aktuell | aPTT | sec |

### 2.2.5 Berechnung der Kreatinin-Clearance

Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance wurde die Formel von Cockgroft und Gault (1976) $Cl_{crea}[\frac{ml}{\min}] = \frac{(140 - Alter[yr] \cdot Gewicht[kg])}{72 \cdot Serum - Creatinin[\frac{mg}{100ml}]}$ verwendet, bei welcher die Geschlechtsspezifität durch Multiplikation der Gleichung mit 0,85 für Frauen, berücksichtigt wurde.

## 2.3 Blutproben zur Erstellung des pharmakokinetischen Profils von Celecoxib bei älteren multimorbiden Patienten

Zur Erfassung der Pharmakokinetik erfolgten bei den Studienteilnehmern Blutentnahmen zu festgelegten Zeiten. Die tatsächlichen Entnahmezeiten wurden im Case Report Form jedes einzelnen Teilnehmers erfasst.

Flow Chart

| | S | B | Period of Five Half-Lives | | | | | | | | | | | | F |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Day** | | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | |
| **Hour** | | | 0:00 | 0:15 | 0:45 | 1:30 | 2:30 | 4:00 | 6:00 | 8:00 | 12:00 | 24:00 | 36:00 | 48:00 | |
| **Medical history** | X | | | | | | | | | | | | | | |
| **Physical Examination** | X | | | | | | | | | | | | | | |
| **24 h Pulse, Blood Pressure** | | X | X | | | | | | | | | | | | X |
| **AE and SAE** | | | throughout | | | | | | | | | | | | |
| **PK Blood Sampling** | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| **Celecoxib Administration** | | | X | | | | | | | | | | | | |
| **Bed-Rest** | throughout | | | | | | | | | | | | | | |
| **Hospitalisation** | throughout | | | | | | | | | | | | | | |

S: Screening Visit; B: Baseline Visit; F: Final Assessment

Die Blutentnahmen werden zu definierten Zeitpunkten nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 200mg Celecoxib durchgeführt. Die Einnahme des Arzneimittels erfolgt nach einer achtstündigen Fastenperiode über Nacht. Die Kapsel wird von den Patienten aufrecht sitzend mit 150 ml Wasser eingenommen. Die jeweils exakten Zeiten der Arzneimitteleinnahme sowie der Entnahmezeiten wurden im Case Report Form protokolliert.
Die Blutentnahmen erfolgen durch eine, vor Einnahme der Medikation gelegte venöse Braunüle, die nur dem Zweck der Entnahme für die Kinetik dient, aus der eine Mehrfachentnahme ohne Spülungen möglich ist. Wenn dies nicht gewährleistet werden konnte erfolgten die Entnahmen jeweils durch venöse Punktion.

### 2.3.1 Konzentrationsbestimmung von Celecoxib im Plasma

Bei den jeweiligen Punktionen werden ca. 7,5 ml Patientenblut in eine EDTA beschichtete Monovette entnommen. Die Proben lagern dann bis maximal acht Stunden bei 4°C und werden danach einer Beckman USA Model J2-21 Zentrifuge, bei 3000 U/min für 10 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Direkt im Anschluss wird das Plasma in 2 ml Kunststoff Schraubdeckel Test Tubes von Sarstedt mit einer Eppendorf Pipette abgehoben, verschlossen und bei – 40°C gelagert. Pro Messwert wurden so wenigstens 2ml Plasma für eine Doppelbestimmung zur Durchführung der Konzentrationsmessung bereitgestellt. Die Proben wurden nicht länger als 2 Monate aufbewahrt.
Die Konzentrationsbestimmung wird am Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg unter der Leitung von PD Dr. B. Hinz durchgeführt. Daher wurden die bei – 40°C gelagerten Proben zu vorher vereinbarten, angemessenen Zeitpunkten von Nürnberg nach Erlangen verbracht. Für den Transport wurden die Proben in einer Styroporbox auf Eis gelagert und mit Eis bedeckt, so dass sie für mindestens 5 weitere Stunden gefroren bleiben, mit einem Pkw

transportiert. Die Proben wurden so aufgeteilt, dass alle Proben eines Patienten zusammenhängend, an einem Tag aufgearbeitet werden konnten.

Die Aufarbeitung der gefrorenen Plasmaproben sowie die Bestimmung der Konzentration von Celecoxib wurde nach der Methode von Werner et al. 2002[94)] durchgeführt.

Eine Celecoxib-Eichlösung deren Konzentration 50 µg/ml Celecoxib beträgt wird mit einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser im Verhältnis 50:50 v/v hergestellt. Als interner Standard wird Rofecoxib verwendet, da es sich aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zu Celecoxib während des analytischen Verfahrens ähnlich verhält. So können u.a. Volumenfehler und Störsubstanzen rechnerisch ausgeglichen und die Ionisierung quantitativ überprüft werden, wodurch die Güte der Messungen kontrolliert werden kann.
Zur Konzentrationsbestimmung werden 1000 µl Plasma zusammen mit 100 µl eines Gemisches aus Acetonitril : Wasser (50:50 v/v) und 150 µl internem Standard für etwa 1 Minute gevortext. Danach werden der Lösung 1 ml eines 0,1 molaren Natriumacetatpuffers (pH 5) und 4 ml Extraktionsmittel (Dichlormethan : Hexan=50:50 v/v), zugesetzt. Die Proben werden anschließend in einem Überkopfschüttler 10 min bei 45 rpm extrahiert und bei 4000 g für 10 Minuten zentrifugiert. Danach wird die organische Phase (3,5 ml) in ein frisches 10 ml Pyrex überführt und das Lösungsmittel bei 40°C mit Stickstoff abgeblasen. Der Rückstand wird mit 140 µl mobiler Phase rekonstituiert, wovon 100 µl in den Probeneinlass der gekoppelten HPLC-Massenspektormeter Anlage injiziert werden. Nach der selben Methode werden die, zur Kalibrierung hergestellten Lösungen, mit verschiedenen Endkonzentrationen Celecoxib (5, 10, 25, 50, 100, 200, 500, 1000 und 2000µg/l) hergestellt. Zur Herstellung der Eichlösungen werden jeweils 1000 µl Leerplasma verwendet.

Bei der hier verwendeten Analytik, Massenspektrometrie mit vorgeschalteter HPLC, ist eine echte chromatographische Trennung des Probengemisches nicht notwendig, da aufgrund der Massenspektrometrie selbst bei gleicher Retentionszeit von Substanz und internem Standard keine Störungen auftreten. Die vorgeschaltete HPLC dient hier vielmehr der Gehwährleistung eines standardisierten Probeneinlass in das Massenspektrometer sowie als Grobfilter für Verunreinigungen, z.B. aus Schläuchen, um die Funktion des Massenspektrometers nicht zu beeinträchtigen. Die HPLC-Anlage besteht aus einer PU-1585 Pumpe, einem Autosampler AS-1550 (Jasco, Groß-Umstadt/Germany) und einer Nucleosil C8-Vorsäule (120-5, 11x2 mm; Macherey & Nagel, Düren/Germany), die hier, wie oben erwähnt, hauptsächlich als Filter dient. Die Aufgabe der Probe erfolgte bei Raumtemperatur mit einem Fluss von 200 µl/min mit einem Fließmittel bestehen aus Methanol : Wasser (50:50, v/v) und 1% Eisessig. Der Probenauslass der HPLC ist verbunden mit der Ionisationsquelle des Massenspektrometers.

Für die Validierung von Celecoxib wird mit dem Massenspektrometer Finnigan MAT LCQ ion trap spectrometer (Thermoquest, Egelsbach/Germany) im APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) Modus gearbeitet. Es handelt sich dabei um eine sanfte Gasphasen-Ionisierungstechnik, die für die Analyse von Verbindungen mittlerer Polarität geeignet ist. In Abb. (7) wird der APCI-

Prozess für den positiven Polarisationsmodus (d.h. es werden positiv geladene Substanzionen erzeugt) veranschaulicht. Zunächst sprüht die APCI-Düse die Probenlösung als fein verteilte Tröpfchen ein. Diese werden dann 450°C verdampft. Stickstoff ($N_2$) wird als Schutz- bzw. Transportgas und als Reaktand-Gas, bei einer Flussrate von jeweils 80 und 40 (arbitrary units) eingesetzt. Am Ende des Heaters (=Heizröhre zum Verdampfen des Lösungsmittels) befindet sich eine Nadel, die unter Hochspannung steht. Hier entstehen in einer Reihe von chemischen Reaktionen Ionen aus den Lösungsmittel- und den Stickstoffmolekülen. Durch Stossprozesse mit den Probemolekülen bilden sich Probeionen. Diese gelangen in den MS-Detektor und werden dort nach Masse zu Ladungsverhältnis getrennt und analysiert.
Der Übergang von Celecoxib wurde durch Selected Reaction Monitoring (SRM) verfolgt mit einer maximalen Automatic Gain Control (AGC) (Ionenaufbewahrungszeit in der Ionenfalle (=Analysator) des Massenspektrometers) von 500 ms und einer Massenisolationsbreite von 2 $\mu$. Bei den Messungen werden nur die Massen der Mutter- bzw. Tochterfragmente betrachtet, alle anderen Signale werden ausgeblendet. Die Vorteile dieser Technik liegen in ihrer Schnelligkeit, Empfindlichkeit und Spezifität.

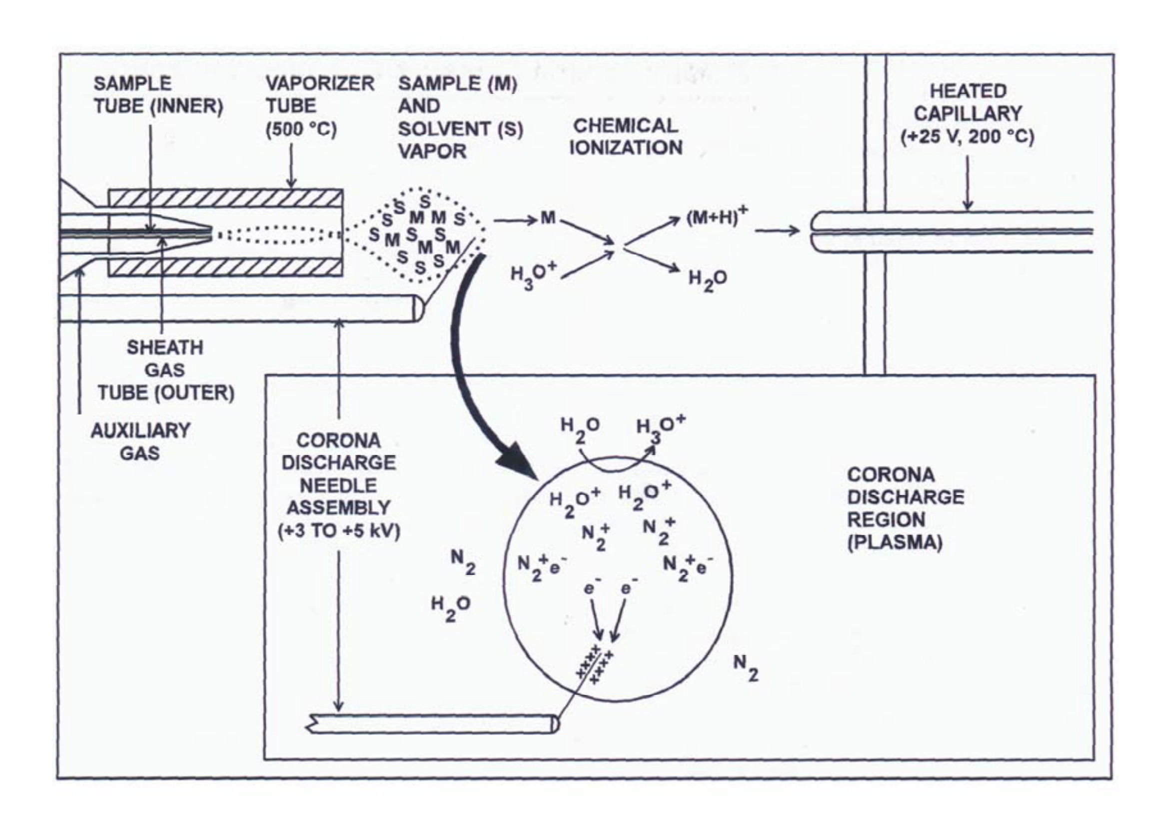



Abb. 14: APCI-Prozess im positiven Ionisierungsmodus; aus Benutzerhandbuch des Massenspektrometers von Thermoquest

### 2.3.2 Analysevorschrift zur Bestimmung der Konzentration mit HPLC-MS

Lösungen:

| | |
|---|---|
| Puffer: | 0,1 M Natriumacetatpuffer pH 5 (4,1 g/500 ml) |
| Extraktionsmittel: | Dichlormethan / Hexan 50/50 |
| Fließmittel: | Methanol / Wasser 50/50, 1% Essigsäure |

| | |
|---|---|
| Stammlösung: | Celecoxib (Reinstoff); 5,1 mg einwiegen in 100 ml Acetonitril/Wasser 50/50 und lösen → Konzentration 50 µg/ml |
| Interner Standard: | Celecoxib (Reinstoff); 5,1 mg einwiegen, in 100 ml Acetonitril/Wasser 50/50 lösen → Konzentration 50 µg/ml Verdünnungsreihe des Standards von 0 bis 2000 µg/l Celecoxib |

Probenvorbereitung:

1 ml Leerplasma
100 µl Acetonitril/Wasser (50/50) bzw. 100 µl Eichlösung
100 µl Interner Standard (= Rofecoxib Reinsubstanz) 4000 ng/ml
1 ml 0, 1 M Acetatpuffer pH 5
4 ml Dichlormethan/Hexan (50/50)
zugeben und 15 min. schütteln
10 min. zentrifugieren bei 4000 U/min
maximales Volumen abpipettieren
mit Stickstoff abblasen (Wasserbad 40°C)
Proben in 500 µl Fließmittel aufnehmen
Injektion: 100 µl Probe

Chromatographische Bedingungen:

Filter-Chromcart HPLC-Vorsäule, Nucleosil 120-5 C8, Macherey & Nagel

| | |
|---|---|
| Fließmittel: | Methanol/Wasser 50/50, 1% Essigsäure |
| Fluss: | 0,2 ml/min |

Massen:

| | |
|---|---|
| Celecoxib: | M+1 (=Mutterion) *m/z* 382.4 |
| | CID (collision-induced dissociation energy) 28% |
| | geht über in Produkt (=Tochterion) *m/z* 362 |
| Rofecoxib: | M+1 (=Mutterion) *m/z* 315.4 |
| | CID (collision-induced dissociation energy) 20% |
| | geht über in Produkt (=Tochterion) *m/z* 297.0 |

Methode Massenspektrometrie:

APCI-Source optimiert auf:

| | |
|---|---|
| Vaporizer Temp [°C] | 450 |
| Sheath Gas Flow Rate [arb] | 80 |
| Aux Gas Fiow Rate [arb] | 40 |
| Corona Discharge Current [µA] | 5 |
| Capillary Temp [°C] | 140 |
| Capillary Voltage [V] | 13 |
| Tube Lens Offset [V] | 13 |

Das Verhältnis der Peak-Flächen von Probe zu internem Standard (hier: Rofecoxib) wurde bestimmt. Zur Validierung der Methode sowie zur quantitativen Analyse der Substanz wurden die von Shah et al. 1992 erarbeiteten Richtlinien berücksichtigt. Standardfunktionen mit Konzentrationen von 0 bis 2000 µg/l Celecoxib wurden graphisch ausgewertet. Die Reproduzierbarkeit der Methode innerhalb eines Tages (Intra-Day) wurde durch Mehrfachanalysen verschiedener humaner Plasmaproben an einem Tag untersucht. Die Inter-Day Reproduzierbarkeit wurde durch Analysen an drei verschiedenen Tagen bewertet. Die Wiederfindung von Celecoxib wurde anhand der Konzentrationen von 5, 100 und 2000 µg/l, durch Vergleich der Peak-Flächen nach Extraktion von menschlichem Standard-Plasma mit den Peak-Flächen nach Injektion der jeweiligen Konzentrationen eines wässrigen Standards von Celecoxib, getestet.

### 2.3.3 Ermittlung der kinetischen Parameter von Celecoxib

Die Studie diente der Erfassung pharmakokinetischer Parameter nach Applikation einer Einmaldosis 200 mg des Arzneistoffes Celecoxib in einer Gruppe multimorbider geriatrischer Patienten. Hierbei wurden in den primären und sekundären Studienzielen die maximale Plasmakonzentration $c_{max}$ [ng/ml], die Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve $AUC_{(0\text{-}t)}$, $AUC_{(t\text{-}\infty)}$ und $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ [ng/ml·h] sowie der Zeitpunkt bei Erreichen der maximalen Plasmakonzentration $t_{max}$, die Halbwertszeit $t_{1/2}$ und die mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes im Organismus $MRT_{(0\text{-}\infty)}$ bestimmt. Darüber hinaus konnten, durch Berechnung unter Verwendung der vorher genannten Parameter die Gesamtclearance $Cl_{tot}$ [ml/min], das Verteilungsvolumen $V_d$ [l], die Absorptions- $k_a$ [1/h] und Eliminationsgeschwindigkeitskonstante $k_e$ [1/h] bestimmt werden. Bis auf $k_a$ wurde zur Berechnung der kinetischen Parameter das Programm TopFit Version 2.0 verwendet[88)]. Die aus den Blutentnahmen gewonnenen Celecoxib Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach oraler Applikation einer Einzeldosis von 200 mg Celecoxib wurden mit Hilfe eines kompartimentunabhängigen Modells analysiert (Gilbaldi and Perier, 1982). Als $c_{max}$ wurde die beobachtete maximale Plasmakonzentration verwendet, wobei $t_{max}$ den dazugehörige Zeitpunkt darstellt. $AUC_{(0\text{-}t)}$ bezeichnet die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt der letzten gemessenen Konzentration und wurde mit der linearen Trapezregel errechnet. Als $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ wird die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis Unendlich bezeichnet, berechnet als $AUC_{(0\text{-}t)}$ plus $AUC_{(t\text{-}\infty)}$ berechnet durch Extrapolation der Trapezfläche unter der Datenkurve bis zum Zeitpunkt Unendlich unter Verwendung der terminalen Eliminationskonstante $k_e$.

Zur Berechnung der Absorptionsgeschwindigkeitskonstante wurde Gleichung $k_a = \frac{k_e \cdot c_{P(\max)}}{k_e \cdot \int_{t_{\max}}^{t=\infty} c_P \cdot dt - c_{P(\max)}}$ verwendet. Wobei $c_P$ die Arzneistoffkonzentration im Plasma zum Zeitpunkt t und $c_{P(max)}$ die maximale Plasmakonzentration darstellt. Als Zeitpunkt t wird hier der

Zeitpunkt der letzten Blutentnahme und damit der zuletzt bestimmten Plasmakonzentration verwendet. Das Integral wurde folgendermaßen zusammengesetzt $\int_{t_{\max}}^{t=\infty} c_P \cdot dt = AUC_{(t_{\max}-t)} + AUC_{(t-\infty)}$.

$AUC_{(t_{\max}-t)}$ und $AUC_{(t-\infty)}$ konnten mit Hilfe von TopFit bestimmt werden.

## 2.4 Statistische Auswertung der Studiendaten

Statistische Analysen wurden mit Hilfe der Software SPSS Version 11.5 für Windows durchgeführt. Ebenso wurde dieses Programm zur Erstellung von Graphiken zur Veranschaulichung der Studiendaten verwendet.

Unterschiede wurde mit Hilfe exakter nicht-parametrischer Tests geprüft. Zur Prüfung des Unterschieds zweier unabhängiger Stichproben, wie beispielsweise des geschlechtsspezifischen Unterschieds bezüglich der kinetischen Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, Prüfung des Unterschieds zweier verbundener Stichproben, wie der systolischen Blutdruckwerte mit und ohne Celecoxib der Wilcoxon-Test. Bei beiden Tests wurde die exakte Methode verwendet. Ein Unterschied ist signifikant auf dem Niveau $p \leq 0,05$.

Die Prüfung bivariater Korrelationen erfolgte nach Spearman. Um Hinweise auf die Art des Zusammenhangs zu erhalten wurden ebenso die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Aufgrund der Berechnungsarten der beiden Korrelationskoeffizienten, der Spearmansche als Rangkoeffizient und der Pearsonsche als Parameter der linearen Regression ergibt sich folgender hilfreicher Zusammenhang zur Einschätzung der Korrelationsart[28)]. Sind die Zahlenwerte der Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson für das gleiche Variablenpaar vergleichbar, kann auf das Vorliegen eines linearen Zusammenhangs geschlossen werden. Differiert deren Zahlenwert stark kann dies ein Hinweis auf einen nicht linearen Zusammenhang oder einen Aussreiser sein.

Der Unterschied der Koeffizienten nach Spearman und Pearson besteht darin, dass der Pearsonsche Korrelationskoeffizient ein Schätzer für die Korrelation zweier normal verteilter Zufallsvariablen ist und der nach Spearman berechneten Koeffizienten ein Rangkorrelationskoeffizient ist, der sich zur Berechnung von Zusammenhängen ordinaler skalierter sowie nicht normalverteilter Zufallsvariablen eignet[37)]. Den Spearmanschen Korrelationskoeffizienten erhält man, indem man die Originaldaten des im Pearsonschen Korrelationskoeffizienten durch die Ränge ersetzt.

Bei der Datenauswertung ergeben sich für die Prüfung bestimmter Korrelationen jeweils eine Fallzahl von n = 15, n = 13 und n = 11. Die Gründe für die verschiedenen Fallzahlen sind zu Beginn des Abschnitts der Ergebnisse der Klinischen Studie aufgeführt. Für die unterschiedlichen Fallzahlen können die jeweiligen Korrelationen mit 2-seitiger Signifikanz auf dem Niveau $\alpha$ = 0,050 und einer Power von 80 % erst ab einem Korrelationskoeffizienten von $r \geq$ 0,68 (n = 15), $r \geq$ 0,710 (n = 13) und $r \geq$ 0,770 (n = 11) rechnerisch ermittelt werden.

### 2.5 Dokumentation und Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Sicherheitsparameter waren jede Art von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die während der Studientage auftraten.
Für die Meldung und Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit der Einnahme einer Kapsel Celecoxib 200 mg in Verbindung gebracht wurden, lag dem Studienprotokoll im Anhang ein entsprechendes Formular bei. Weitere Angaben zur Vorgehensweise und Klassifikation der aufgetretenen Nebenwirkung fanden sich ebenso im Studienprotokoll.

## 3 Ergebnisse der klinischen Studie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der klinischen Studie mit multimorbiden älteren Patienten werden beschrieben. Es wurden 16 Studienteilnehmer, 8 Frauen und 8 Männer eingeschlossen, wovon eine Patientin die Studie vorzeitig beendete. Bei 2 männlichen Patienten war in einem Fall aufgrund eines Herzschrittmachers und im anderen Fall aufgrund diabetischer Gangrän der unteren Extremitäten keine Bioimpedanzmessung möglich. Eine protokollgerechte Erfassung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz wurde von insgesamt 2 Patienten, einer Frau und einem Mann abgelehnt. Die Erfassung dieser Parameter erfolgte bei einem der Studienteilnehmer nur mit Studienmedikation, die Kontrolle ohne Celecoxib fehlt. Ein weiterer Patient lehnte jeweils die Messung über Nacht ab. Diese Patienten können bei Auswertung der entsprechenden Ergebnisse und Zusammenhänge nicht berücksichtigt werden. Die Erfassung der kinetischen Parameter konnte für alle Studienteilnehmer protokollgerecht durchgeführt werden.

Somit konnten für die Ermittlung der kinetischen Parameter 15 Studienteilnehmer ausgewertet werden. Bei Überprüfung möglicher Zusammenhänge konnten für die Faktoren Alter, Body Mass Index, Anzahl der erkrankten Körpersysteme und Anzahl der eingenommenen Arzneimittel ebenfalls die Daten aller 15 Patienten ausgewertet werden. Zur Bewertung potentieller Korrelationen kinetischer Parameter mit den dynamischen Parametern Puls und Blutdruck konnten 11 Studienteilnehmer in die Auswertung einbezogen werden, für die Korrelation mit dem Körperfett 13 Studienteilnehmer.

Es sollte beachtet werden, dass die nun folgende Auswertung für die Gruppe der multimorbiden, älteren Patienten durchgeführt wurde, die im anhängenden Studienprotokoll erwähnte Vergleichgruppe nicht-multimorbider älterer Patienten wurde bislang im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht untersucht.

### 3.1 Analyse nach Protokoll

Im Folgenden sind die Ergebnisse der im Protokoll genannten Studienzielen dargestellt. Ziel war die Ermittlung der pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes Celecoxib bei älteren, multimorbiden Patienten. Hierzu wurden primär die, direkt aus den Patientendaten bestimmbaren

pharmakokinetischen Parameter $c_{max}$ und AUC ermittelt. Mit Hilfe dieser Parameter wurden weitere pharmakokinetischen Kenngrößen berechnet, die sekundären pharmakokinetischen Zielparameter $t_{max}$, $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-\infty)}$. Weiterhin wurde die pharmakodynamischen Parameter Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck mit und ohne die Einnahme von Celecoxib gemessen, um einen möglichen Einfluss der Medikation mit dem COX-2-Inhibitor auf diese Parameter durch zu prüfen. Um den potentiellen Einfluss diverser physiologischer Faktoren auf die pharmakokinetischen Parameter zu prüfen wurden der Body Mass Index, die Körperfettmasse, das Alter, die Zahl der eingenommenen Arzneimittel und die Zahl der durch Krankheiten betroffenen Körpersysteme bestimmt. Weitere pharmakokinetische Kenngrößen und physiologische Faktoren sowie deren potentielle Zusammenhänge werden in der Post-Hoc Analyse beschrieben.

### 3.1.1 Primäre pharmakokinetische Zielparameter $c_{max}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(t-\infty)}$ und $AUC_{(0-\infty)}$

Abbildung 15: Kurvenschar Plasmakonzentration-Zeit-Verläufe der 15 Studienteilnehmer

Die maximale Plasmakonzentration $c_{max}$ und die Flächen unter der Konzentrationszeitkurve AUC, die durch Gabe einer Einmaldosis 200mg Celecoxib bei 15 älteren multimorbiden Patienten erreicht wurden betrugen im Mittel für $c_{max}$ [ng/ml] = 862,93 ($\sigma$ = 568,87; Median = 744,00), für $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] = 8618,53 ($\sigma$ = 5174,44; Median = 6872,31), für $AUC_{(t-oo)}$ [ng·h/ml] = 665,92 ($\sigma$ = 852,47; Median = 287,84), und für $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] = 9284,45 ($\sigma$ = 5843,91, Median = 7194,11). Die Unterschiede dieser kinetischen Eigenschaften bezogen auf das Geschlecht der Patienten sind als Mittelwerte, Median und Differenz der arithmetischen Mittelwerte in Prozent, bezogen auf die Gruppe der Frauen, in Tabelle 09 angegeben. Obgleich die Unterschiede zwischen den Geschlechtern jeweils über 10% betragen ist keiner der Unterschiede signifikant, geprüft mit dem Mann-Whitney-U-Test.

| Geschlecht | | $c_{max}$ [ng/ml] | $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] | $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] |
|---|---|---|---|---|---|
| weibl. | N | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | Median | 933,00 | 9270,39 | 287,84 | 9330,81 |
| | Mittelwert | 1066,29 | 9236,74 | 587,03 | 9823,77 |
| | Standard-abweichung | 693,39 | 3299,68 | 732,21 | 3758,56 |
| männl. | N | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | Median | 652,00 | 6100,58 | 299,37 | 6228,10 |
| | Mittelwert | 685,00 | 8077,60 | 734,95 | 8812,55 |
| | Standard-abweichung | 396,98 | 6595,51 | 991,05 | 7459,79 |
| Differenz | [%] | 35,76 | 12,55 | 25,20 | 10,29 |
| Exakte Signifikanz | (2-seitig) | 0,281 | 0,189 | 0,867 | 0,281 |
| Insgesamt | N | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Median | 744,00 | 6872,31 | 287,84 | 7194,11 |
| | Mittelwert | 862,93 | 8618,53 | 665,91 | 9284,45 |
| | Standard-abweichung | 568,870117 | 5174,44 | 852,47 | 5843,91 |

Tabelle 09: Median, Mittelwert und Standardabweichung vom Mittelwert von $c_{max}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(t-oo)}$ und $AUC_{(0-oo)}$ getrennt nach Geschlechtern

### 3.1.2 Sekundäre pharmakokinetische Zielparameter $t_{max}$, $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-\infty)}$

Der Zeitpunkt beim Erreichen der maximale Plasmakonzentration $t_{max}$, die Halbwertszeit $t_{1/2}$ und die mittlere Verweilzeit (Mean Residence Time) $MRT_{(0-\infty)}$ des applizierten Wirkstoffes, d.h. die Zeit die der Organismus benötigt, um ein einzelnes Partikel wieder auszuscheiden bzw. zu metabolisieren betrugen nach oraler Applikation von 200 mg Celecoxib im Mittel für $t_{max}$ [h] = 1,99 ($\sigma$ = 1,17; Median = 1,92), für $t_{1/2}$ [h] = 10,33 ($\sigma$ = 4,28; Median = 11,96) und für $MRT_{(0-\infty)}$ [h] = 14,97 ($\sigma$ = 6,65; Median = 16,90). Die geschlechtsbezogenen Mittelwerte und Mediane der hier aufgeführten kinetischen Parameter sind in Tabelle 10 wiedergegeben. Die jeweiligen Unterschiede sind geringfügig und gemäß dem Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant.

| Geschlecht | | $t_{max}$ [h] | $t_{1/2}$ [h] | $MRT_{(0-\infty)}$ [h] |
|---|---|---|---|---|
| weibl. | N | 7 | 7 | 7 |
| | Median | 1,17 | 11,96 | 16,90 |
| | Mittelwert | 1,94 | 10,60 | 14,74 |
| | Standard-abweichung | 1,37 | 3,62 | 6,42 |
| männl. | N | 8 | 8 | 8 |
| | Median | 2,13 | 10,51 | 14,90 |
| | Mittelwert | 2,03 | 10,09 | 15,17 |
| | Standard-abweichung | 1,05 | 5,03 | 7,28 |
| Exakte Signifikanz | (2-seitig) | 0,838 | 0,955 | 0,867 |
| Insgesamt | N | 15 | 15 | 15 |
| | Median | 1,92 | 11,96 | 16,90 |
| | Mittelwert | 1,99 | 10,33 | 14,97 |
| | Standard-abweichung | 1,17 | 4,28 | 6,65 |

Tabelle 10: Median, Mittelwert und Standardabweichung vom Mittelwert von $t_{max}$, $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-oo)}$ getrennt nach Geschlechtern

### 3.1.3 Pharmakodynamische Zielparameter Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck mit und ohne Celecoxib

#### 3.1.3.1 Pulsfrequenz

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es sowohl im Herzen als auch im Gefäßsystem zu strukturellen Veränderungen[45)]. Dabei führt eine vermehrte Steifheit der Arterienwand zu einer Zunahme des systolischen arteriellen Drucks und der Pulswellengeschwindigkeit[45)]. Diese Pulswellengeschwindigkeit ist die durch den Blutauswurf des Herzens im Kreislauf entstehenden Druckwelle, deren Fortleitungsgeschwindigkeit durch die Dehnbarkeit des durchströmten Blutgefäßes abhängig ist[73)]. Aufgrund des direkten Zusammenhangs von Pulswellengeschwindigkeit und Pulsfrequenz, welche in Beats per Minute [bpm] gemessen wird, ergibt sich eine Erhöhung der Pulsfrequenz mit zunehmendem Alter. Im Rahmen der Studie wurde untersucht, in wie fern die Einnahme des Wirkstoffes Celecoxib diese Gefäßeigenschaften beeinflusst.

Die gesamte, über 24 Stunden gemessene mittlere Pulsfrequenz betrug 80,00 [bpm] ($\sigma$ = 18,52; Median = 85,00; $\sigma^2$ = 343,00). Mit Celecoxib lag die Pulsfrequenz bei 80,71 [bpm] ($\sigma$ = 16,70; Median = 76,50; $\sigma^2$ = 278,835). Gemäß dem Wilcoxon-Test konnte kein signifikanter Unterscheid der gemessenen Pulsraten mit und ohne Medikament festgestellt werden.

#### 3.1.3.2 Blutdruck

Der an einer peripheren Arterie gemessene Blutdruck ist abhängig von der Herzleistung und dem Gefäßwiderstand und wird durch ein komplexes, biologisches, negativ-rückkoppelndes Regelsystem gesteuert. In Folge der häufig diskutierten möglichen Beeinflussung dieses Regelsystems durch COX-

2 Inhibitoren wurde in dieser Studie ebenso der Einfluss einer Einzeldosis 200 mg Celecoxib auf dieses Regelsystem geprüft.

Der gesamte mittlere systolische und diastolische Blutdruck ohne Celecoxib betrugen jeweils 128,45 [mmHg] ($\sigma$ = 16,91; Median = 130,00; $\sigma^2$ = 286,07) und 70,64 [mmHg] ($\sigma$ = 9,94; Median = 68,00; $\sigma^2$ = 98,86). Die entsprechenden Blutdruckwerte mit Medikation waren für den systolischen Blutdruck 125,71 [mmHg] ($\sigma$ = 22,20; Median = 124,50; $\sigma^2$ = 492,68) und den diastolischen Blutdruck 67,43 [mmHg] ($\sigma$ = 8,87; Median = 67,50; $\sigma^2$ = 78,73).

Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 16 Boxplots der mittleren systolischen und diastolischen Blutdrücke sowie der Pulsfrequenz mit und ohne Celecoxib.

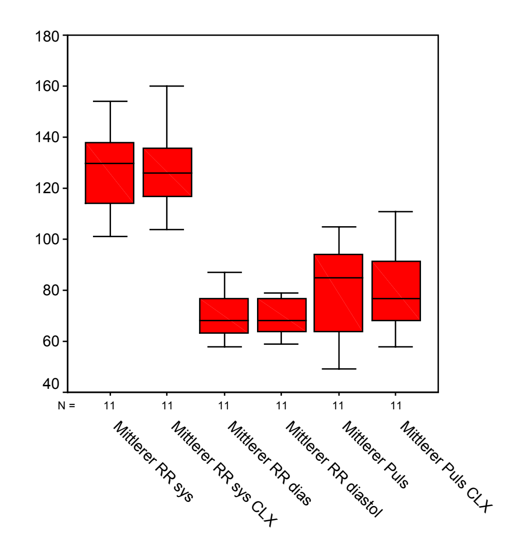



Abb. 16: Boxplots der mittleren Blutdruckwerte und der Pulsfrequenzen mit und ohne Celecoxib

Um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied dieser dynamischen Parameter mit und ohne Celecoxib vorliegt wurde für die einzelnen Variablenpaare jeweils der Wilcoxon-Sign-Test (Test zweier verbundener Stichproben) verwendet. Es bestehen keinerlei signifikante Unterschiede zwischen dem mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck und der mittleren Pulsraten mit und ohne Medikation mit Celecoxib. Dagegen ist eher ein Trend zu niedrigeren Blutdruckwerten und einer vergleichbaren Pulsrate unter Celecoxib erkennbar. Aus den Eingangs erwähnten Gründen konnte die Analyse für 11 der 15 Studienteilnehmer durchgeführt werden.

### 3.1.4 Physiologische Faktoren Body Mass Index, Körperfettmasse, Alter, Zahl der durch Krankheiten betroffenen Körpersysteme und Zahl der eingenommenen Arzneimittel

Um eine Aussage über mögliche Zusammenhänge zwischen BMI, Körperfettmasse, Alter, Zahl der erkrankten Körpersysteme und Anzahl der eingenommenen Arzneimittel mit den kinetischen Parametern treffen zu können wurden auch diese Parameter im Rahmen der Studie bestimmt. Der Einfluss dieser Variablen auf die pharmakokinetischen Parameter wird durch eine Korrelationsanalyse geprüft, deren Ergebnisse in Abschnitt 3.1.5 dargestellt sind.

#### 3.1.4.1 Body Mass Index

Der Body Mass Index konnte für alle 15 Studienteilnehmer bestimmt werden. Der Mittelwert aller Studienteilnehmer beträgt 26,84 [kg/m$^2$] ($\sigma$ = 4,76; Median = 24,60; $\sigma^2$ = 22,670), der mittlere BMI aller weiblichen Patienten beträgt 26,50 [kg/m2] ($\sigma$ = 5,26), der aller männlichen Patienten 27,14 ($\sigma$ = 4,63). Somit ergibt sich kein signifikanter geschlechtspezifischer Unterschied des Body Mass Index.

#### 3.1.4.2 Körperfettmasse

Die Körperfettanalyse mittels Bioimpedanzmessung wurde nicht bei Patienten mit Herzschrittmacher oder Extremitätenambutation durchgeführt, weshalb hier nur 13 der 15 Studienteilnehmer ausgewertet werden konnten. Die mittlere Fettmasse der 13 Studienteilnehmer lag bei 24,87 [kg] ($\sigma$ = 8,93; Median = 24,50; $\sigma$2 = 79,77). Hierbei ergab sich für die Gruppe der Frauen eine mittlere Fettmasse von 25,23 [kg] ($\sigma$ = 9,31) und für die Gruppe der Männer eine mittlere Fettmasse von 24,45 [kg] ($\sigma$ =9,33). Auch für diesen physiologischen Faktor lässt sich kein signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied feststellen (p = 0,945).

#### 3.1.4.3 Patientenalter

Das durchschnittliche Alter der 15 Studienteilnehmer beträgt 74,07 Jahre ($\sigma$ = 6,23; Median = 74,00; $\sigma^2$ = 38,78), hierbei errechnet sich das mittlere Alter der Frauen zu 75,57 Jahre ($\sigma$ = 7,85) und das der Männer zu 72,75 Jahre ($\sigma$ = 4,528). Auch hier ist der Unterschied zwischen den Geschlechtern mit 2,82 Jahren Differenz nicht signifikant (p = 0,478).

#### 3.1.4.4 Zahl der durch Krankheiten betroffenen Körpersysteme

Gemäß ICD 10 waren bei einem Patienten durchschnittlich 5,80 ($\sigma$ = 1,74; Median = 6,00; $\sigma^2$ = 3,03) Körpersysteme von Krankheiten betroffen. Durchschnittlich waren bei weiblichen Patienten 5,43 ($\sigma$ = 1,62) und bei männlichen Patienten 6,13 ($\sigma$ = 1,89) verschiedene Körpersysteme von Krankheiten betroffen, was keinen signifikantern Unterschied (p = 0,439) zwischen den Geschlechtern erkennen lässt.

#### 3.1.4.5 Zahl der eingenommenen Arzneimittel

Ein Studienteilnehmer nahm durchschnittlich 10,47 verschiedene Arzneimittel ($\sigma$ = 3,50; Median = 9,00; $\sigma^2$ = 12,27) ein, wobei die Einnahme von Celecoxib nicht mit berücksichtigt wurde. Hierbei entfallen im Mittel 11,71 ($\sigma$ = 3,82) eingenommene Arzneimittel auf die Gruppe der Frauen und 9,38 ($\sigma$ = 3,02) auf die Gruppe der Männer. Es liegt kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied für die Anzahl der eingenommenen Arzneimittel vor (p = 0,265). Die Hauptgruppe der eingenommenen Medikamente stellen Antihypertonika dar. Ein Patient nahm durchschnittlich 2,33 Arzneimittel zur

Therapie einer Hypertonie ein. Weiterhin wurden von den 15 Studienteilnehmern insgesamt 7 Thrombozytenaggregationshemmer, darunter Acetylsalicylsäure, Alprostadil und Clopidogrel sowie 8 Antikoagulantien, wie Phenprocoumon, Heparin und niedermolekulare Heparine zur Gerinnungshemmung eingenommen. Die größten Arzneistoffgruppen der übrigen Begleitmedikation waren Analgetika, mit 14 Arzneimitteln, davon 5 Opioidanalgetika, Ulkustherapeutika mit 13 sowie Vitamine und Mineralstoffe mit 11 Arzneimitteln. Darüber hinaus wurden Antibiotika, Antihistamininka, Antirheumatika, Antidiabetika und Insulin, Augentropfen, Bronchopulmonaria, Glucocorticoide, Herzglykoside, Lipidsenker, Magen-Darm-Therapeutika (Lactulose, Loperamid und MCP), Prostatamittel und Psychopharmaka sowie in je einem Fall Levothyroxin und Allopurinol von den 15 Studienpatienten eingenommen.

### 3.1.5 Zusammenhänge pharmakokinetischer Parameter mit pharmakodynamischen Parametern sowie mit physiologische Faktoren und der Anzahl eingenommener Arzneimittel

Gemäß Studienprotokoll sollen die potentiellen Einflusse des Alters, des Geschlechts, der Zahl der erkrankten Körpersysteme, der Zahl der eingenommener Wirkstoffe, des Body Mass Index und der Körperfettmasse auf die pharmakokinetischen Parameter sowie eine mögliche Beeinflussung des Blutdrucks oder der Pulsfrequenz durch Einnahme von einmal 200 mg Celecoxib geprüft werden. Zu diesem Zweck wurde der jeweilige Korrelationskoeffizient nach Spearman und Pearson berechnet und geprüft.

Wie eingangs beschrieben konnten die Korrelationen zu den Variablen Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Anzahl der erkrankten Körpersysteme und Anzahl der eingenommenen Arzneimittel mit n = 15 berechnet werden, die Korrelationen zum Körperfettanteil mit n = 13 und die Korrelation zu den dynamischen Variablen Puls und Blutdruck mit n = 11.

In Tabelle 11 sind die Variablenpaare aufgeführt, für die eine signifikante Korrelation ermittelt wurde. Diese signifikanten Zusammenhänge werden in den Ergebnissen dargestellt und nachfolgend diskutiert. Für alle weiteren gemäß Protokoll geprüften Variablen bestehen keinerlei signifikante Zusammenhänge. Eine Übersicht aller geprüften Korrelationen wird in den Tabellen 12, 13, 14 und 15 angegeben. Für die folgenden fünf Tabellen gilt die Kennzeichnung:

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

| Unabhängige Variable | Abhängige Variable | n | Korrelations-koeffizient r nach Spearman | Korrelations-koeffizient r nach Pearson |
|---|---|---|---|---|
| Alter [Jahre] | $t_{max}$ [h] | 15 | -0,665** | -0,620* |
| Alter [Jahre] | $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | 15 | -0,564* | -0,406 |
| Alter [Jahre] | $MRT_{(0-\infty)}$ [h] | 15 | -0,526* | -0,459 |
| Puls [bpm] | $t_{max}$ [h] | 11 | 0,624* | 0,703* |
| Puls CLX [bpm] | $t_{max}$ [h] | 14 | 0,722** | 0,646* |
| Fettmasse [kg] | Body Mass Index [kg/m$^2$] | 13 | 0,868** | 0,924** |

Tabelle 11: Signifikante Korrelationen gemäß Protokoll

| | RR systolisch [mmHg] | RR systolisch CLX [mmHg] | RR diastolisch [mmHg] | RR diastolisch CLX [mmHg] | Puls [bpm] | Puls CLX [bpm] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $c_{max}$ [ng/ml] | -0,100 | -0,073 | -0,045 | -0,260 | 0,136 | -0,381 |
| $t_{max}$ [h] | -0,048 | -0,229 | 0,210 | 0,062 | **0,624*** | **0,722**** |
| $k_a$ [1/h] | -0,137 | -0,262 | -0,091 | 0,013 | 0,136 | **0,427** |
| $k_e$ [1/h] | -0,330 | -0,015 | -0,424 | 0,010 | 0,159 | 0,176 |
| $t_{1/2}$ [h] | 0,315 | -0,015 | 0,418 | -0,040 | -0,118 | -0,165 |
| $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] | 0,014 | -0,310 | 0,100 | -0,458 | 0,245 | -0,150 |
| $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | 0,397 | -0,143 | 0,555 | -0,062 | -0,064 | 0,033 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] | 0,023 | -0,358 | 0,136 | -0,447 | 0,227 | -0,134 |
| $MRT_{(0-\infty)}$ [h] | 0,384 | -0,024 | 0,564 | 0,093 | -0,082 | -0,013 |
| $V_d$ [l] | 0,219 | 0,301 | 0,118 | 0,396 | -0,400 | 0,079 |
| $Cl_{tot}$ [ml/min] | -0,023 | 0,358 | -0,136 | 0,447 | -0,227 | 0,134 |

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten nach Spearman für kinetische und dynamische Parameter

| | Geschlecht | Alter [Jahre] | Anzahl erkrankter Körper-systeme | Anzahl eingenom-mener Wirkstoffe | Body Mass Index [kg/m²] | Fettmasse [kg] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $c_{max}$ [ng/ml] | -0,309 | 0,212 | -0,033 | 0,151 | -0,050 | -0,203 |
| $t_{max}$ [h] | 0,062 | **-0,665**** | 0,090 | 0,058 | 0,238 | **0,536** |
| $k_a$ [1/h] | 0,217 | 0,020 | -0,071 | 0,139 | -0,336 | -0,313 |
| $k_e$ [1/h] | 0,062 | 0,408 | 0,103 | 0,149 | -0,505 | -0,507 |
| $t_{1/2}$ [h] | -0,031 | **-0,438** | -0,098 | -0,146 | 0,507 | **0,489** |
| $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] | -0,371 | -0,293 | -0,081 | 0,077 | 0,250 | 0,286 |
| $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | -0,062 | **-0,564*** | -0,224 | -0,036 | 0,482 | 0,527 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] | -0,309 | -0,320 | 0,016 | 0,020 | 0,282 | 0,319 |
| $MRT_{(0-\infty)}$ [h] | 0,062 | **-0,526*** | -0,188 | -0,133 | 0,489 | 0,495 |
| $V_d$ [l] | 0,139 | 0,028 | -0,031 | -0,099 | 0,059 | 0,212 |
| $Cl_{tot}$ [ml/min] | 0,309 | 0,320 | -0,016 | -0,020 | -0,282 | -0,319 |

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten nach Spearman für kinetische Parameter und physiologische Faktoren

| | RR systolisch [mmHg] | RR systolisch CLX [mmHg] | RR diastolisch [mmHg] | RR diastolisch CLX [mmHg] | Puls [bpm] | Puls CLX [bpm] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $c_{max}$ [ng/ml] | -0,237 | -0,070 | -0,205 | -0,361 | 0,254 | -0,395 |
| $t_{max}$ [h] | -0,058 | -0,257 | 0,259 | -0,077 | **0,703*** | **0,646*** |
| $k_a$ [1/h] | -0,235 | -0,024 | -0,140 | 0,293 | 0,110 | **0,221** |
| $k_e$ [1/h] | -0,320 | 0,007 | -0,321 | 0,216 | 0,278 | 0,102 |
| $t_{1/2}$ [h] | 0,151 | 0,012 | 0,307 | -0,086 | -0,161 | -0,056 |
| $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] | -0,091 | -0,431 | 0,151 | **-0,568*** | 0,232 | -0,043 |
| $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | -0,115 | -0,248 | 0,320 | -0,140 | 0,232 | 0,012 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] | -0,098 | -0,417 | 0,184 | -0,526 | 0,240 | -0,037 |
| $MRT_{(0-\infty)}$ [h] | 0,124 | -0,017 | 0,342 | -0,051 | -0,083 | 0,051 |
| $V_d$ [l] | -0,017 | 0,439 | -0,159 | 0,264 | -0,269 | 0,029 |
| $Cl_{tot}$ [ml/min] | -0,369 | 0,144 | -0,370 | 0,322 | 0,194 | 0,310 |

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten nach Pearson für kinetische und dynamische Parameter

| | Geschlecht | Alter [Jahre] | Anzahl erkrankter Körper-systeme | Anzahl eingenom-mener Wirkstoffe | Body Mass Index [kg/m$^2$] | Fettmasse [kg] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $c_{max}$ [ng/ml] | -0,346 | 0,414 | 0,162 | 0,184 | 0,001 | -0,070 |
| $t_{max}$ [h] | 0,043 | **-0,620*** | 0,092 | 0,070 | 0,177 | **0,522** |
| $k_a$ [1/h] | 0,300 | -0,024 | -0,009 | -0,139 | -0,255 | -0,427 |
| $k_e$ [1/h] | 0,214 | 0,327 | 0,217 | 0,022 | -0,392 | -0,512 |
| $t_{1/2}$ [h] | -0,062 | **-0,383** | -0,113 | -0,113 | 0,446 | **0,496** |
| $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] | -0,116 | -0,267 | -0,069 | 0,093 | 0,177 | 0,336 |
| $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | 0,090 | -0,406 | -0,022 | -0,105 | 0,495 | 0,532 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] | -0,089 | -0,295 | -0,064 | 0,067 | 0,229 | 0,388 |
| $MRT_{(0-\infty)}$ [h] | 0,033 | -0,459 | -0,116 | -0,110 | 0,424 | 0,473 |
| $V_d$ [l] | 0,227 | 0,029 | 0,008 | 0,044 | -0,070 | -0,058 |
| $Cl_{tot}$ [ml/min] | 0,370 | 0,110 | 0,223 | 0,163 | -0,317 | -0,443 |

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten nach Pearson für kinetische Parameter und physiologische Faktoren

#### 3.1.5.1 Signifikante Korrelationen

Der negative Korrelationskoeffizient der ersten drei, in Tabelle 11 aufgelisteten Korrelationen deutet darauf hin, dass in der untersuchten Patientengruppe mit zunehmendem Alter die maximale Plasmakonzentration von Celecoxib innerhalb kürzerer Zeit erreicht wird, mit zunehmendem Alter die geschätzte $AUC_{(t-\infty)}$ abnimmt und mit zunehmendem Alter die mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes im Organismus abnimmt.

Anhand der drei folgenden Korrelationskoeffizienten aus Tabelle 11 darf geschlossen werden, dass mit Zunahme der mittleren Pulsfrequenz mit und ohne Celecoxib auch die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration zunimmt und mit zunehmender Körperfettmasse der Body Mass Index ansteigt. Bei der zuletzt genannten Korrelation handelt es sich um einen mit Sicherheit bestehenden, bekannten Zusammenhang, der sich nach Spearman mit 2-seitiger Signifikanz auf dem Niveau $\alpha = 0{,}010$ zu $r = 0{,}868$ errechnet. Für dieses Variablenpaar beträgt der Korrelationskoeffizient nach Pearson $r = 0{,}924$. Es wird daher zurecht der Body Mass Index zur Beurteilung des Ernährungszustandes verwendet.

Zwei weiteren Variablenpaaren liegt eine 2-seitig signifikante Korrelation auf dem Niveau $\alpha = 0{,}010$ zugrunde, zwischen dem Alter und $t_{max}$ sowie Pulsfrequenz mit Celecoxib und $t_{max}$. Den übrigen Zusammenhängen liegt eine 2-seitige Signifikanz auf dem Niveau $\alpha = 0{,}050$ zugrunde.

3.1.5.1.1 Zusammenhang Alter – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration

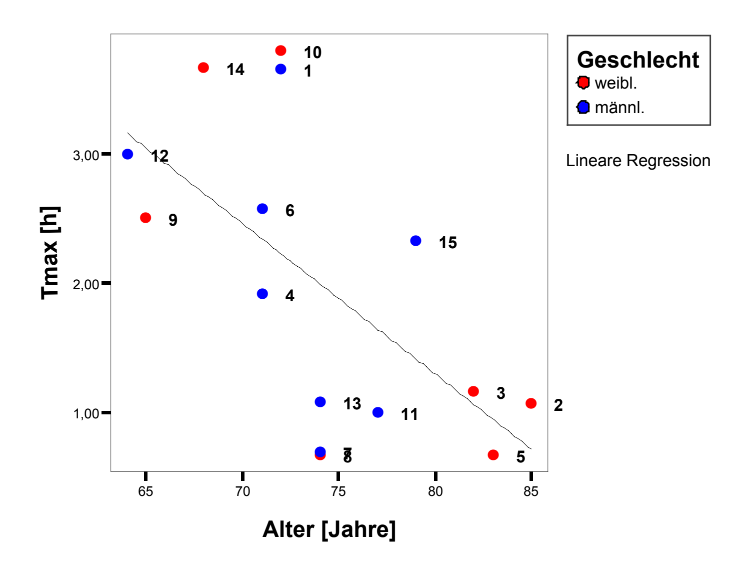



Abb. 17: Streudiagramm von $t_{max}$[h] über Patientenalter

Die durchgeführte Korrelationsanalyse weist auf einen Zusammenhang zwischen Patientenalter und Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Celecoxib hin. Diesen linearen Zusammenhang bestätigt sowohl der nach Spearman, als auch der nach Pearson berechnete negative Korrelationskoeffizient. Dies bedeutet ,dass die maximale Plasmakonzentration von Celecoxib mit zunehmendem Alter nach Einnahme der untersuchten Darreichungsform, einer Hartgelatinekapsel, innerhalb kürzerer Zeit erreicht wird.

3.1.5.1.2 Zusammenhang Alter - Fläche unter der Konzentrationszeitkurve vom Zeitpunkt der letzten Messung bis Unendlich $AUC_{(t-\infty)}$

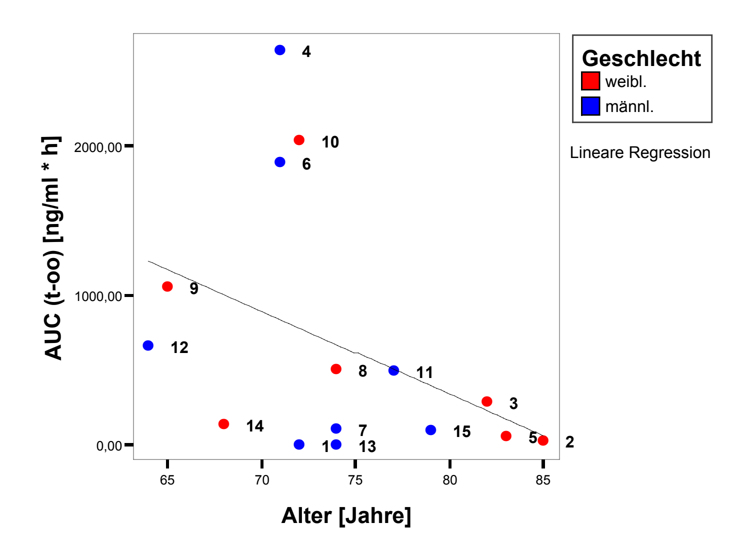



Abb. 18: Streudiagramm $AUC_{(t-oo)}$ über Patientenalter

Aus der, an multimorbiden älteren Patienten durchgeführten Kinetikstudie ergibt sich der Zusammenhang einer Abnahme der $AUC_{(t-\infty)}$ mit zunehmendem Alter. Dieser Zusammenhang wird von beiden errechneten Korrelationskoeffizienten bestätigt, mit dem Pearsonkoeffizienten allerdings nicht signifikant. Aus obigem Streudiagramm ist gut der lineare Zusammenhang der betreffenden Variablen erkennbar. Auffällig sind jedoch die deutlich höheren Werte für $AUC_{(t-oo)}$ der Patienten mit den Fallnummern 4, 10 und 6 und die starke Korrelation der beiden Variablen für die übrigen Patienten.

### 3.1.5.1.3 Zusammenhang Alter – Mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes im Körper

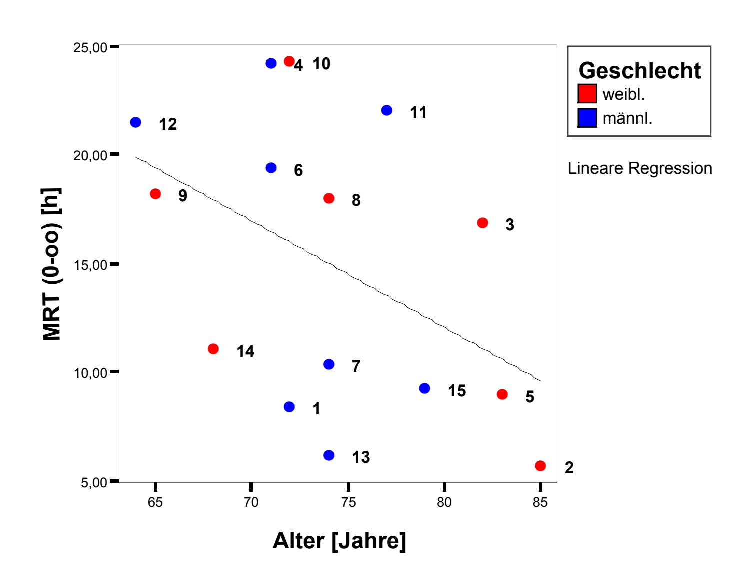



Abb. 19: Streudiagramm $MRT_{(0-\infty)}$ über Patientenalter

Das oben aufgeführte Streudiagramm zeigt den Zusammenhang zwischen der mit zunehmendem Alter abnehmenden mittleren Verweilzeit des Arzneistoffes im Organismus. Auch hier wird die Korrelation durch beide Koeffizienten bestätigt, wobei der Koeffizient nach Spearman einen signifikanten Zusammenhang angibt. Es sei aber darauf hingewiesen , dass zur Ermittlung der $MRT_{(0-\infty)}$ die $AUC_{(t-\infty)}$ in den Term zur Berechnung eingeht. D.h. bei der hier beschriebenen Korrelation handelt es sich um eine Scheinkorrelation, wobei die $MRT_{(t-\infty)}$ rechnerisch, über ein drittes Merkmal, für das bereits eine Korrelation zum Patientenalter ermittelt wurde, verbunden ist. Dies ist auch anhand des Korrelationskoeffizienten für diese beiden Variablen, $MRT_{(t-\infty)}$ und $AUC_{(t-\infty)}$ erkennbar. Dieser ergibt sich nach Spearman mit einer zweiseitigen Signifikanz auf dem Niveau $\alpha$ = 0,01 zu r = 0,939.

### 3.1.5.1.4 Zusammenhang Pulsfrequenz und Pulsfrequenz mit Celecoxib – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration

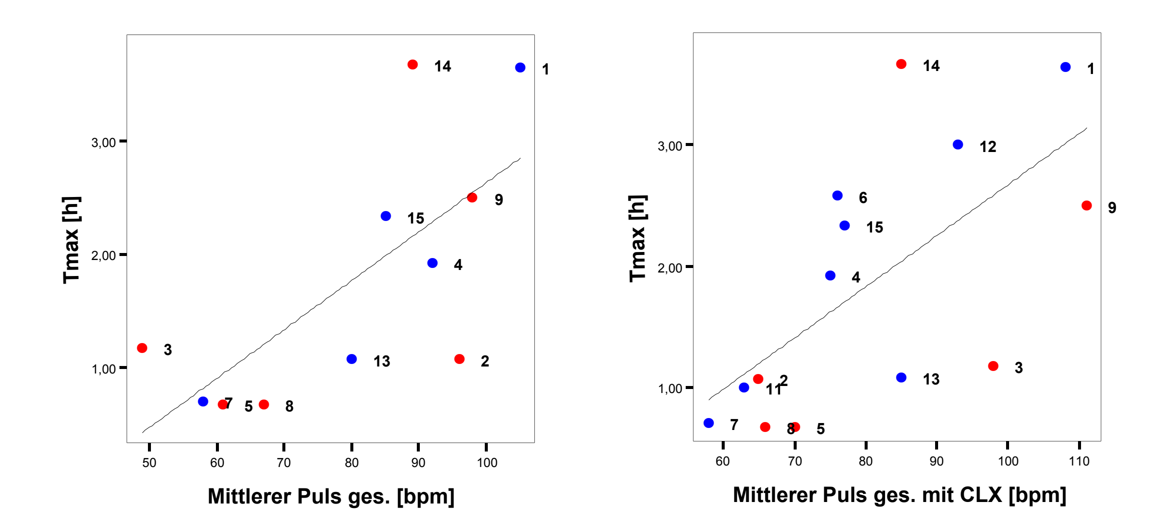



Abb. 20: Streudiagramm von Pulsfrequenz ohne und mit Celecoxib und $t_{max}$[h]

Die errechnete Korrelation gibt an, dass je höher die Pulsfrequenz bereits ohne Celecoxib ist, desto später wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Der beschriebene Zusammenhang tritt ebenso bei Medikation mit Celecoxib auf. Die hierfür berechnete Korrelation zeigt sogar eine 2-seitige Signifikanz auf dem Niveau $\alpha$ = 0,010 und einen Spearman-Koeffizienten von r = 0,722.

### 3.1.5.2 Nicht signifikante Korrelationen

Unter den in den Tabellen 12 bis 15 angegebenen Zusammenhängen finden sich neben den in Kapitel 3.1.5.1 besprochenen signifikanten Korrelationen weitere, klinisch interessante Korrelationen. Die im Folgenden aufgeführten Zusammenhänge konnten zwar nicht als signifikant berechnet werden, sind aber mit einem Korrelationskoeffizienten von r ≥ 0,427 in anbetracht der Fallzahl nicht vernachlässigbar zumal sie klinisch interessante Zusammenhänge wiedergeben. Als maßgebend wurde hier der Spearmansche Korrelationskoeffizient betrachtet. Es handelt sich hierbei um die Zusammenhänge Alter mit Halbwertszeit, Körperfettmasse mit Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration und Halbwertszeit sowie Puls unter Celecoxib mit Absorptionsgeschwindigkeitskonstante. Auch hier werden Zusammenhänge zu kinetischen Parametern, die sich aus der rechnerischen Verbundenheit diverser kinetischer Parameter ergeben nicht gesondert erwähnt.

3.1.5.2.1 Zusammenhang Alter – Halbwertszeit

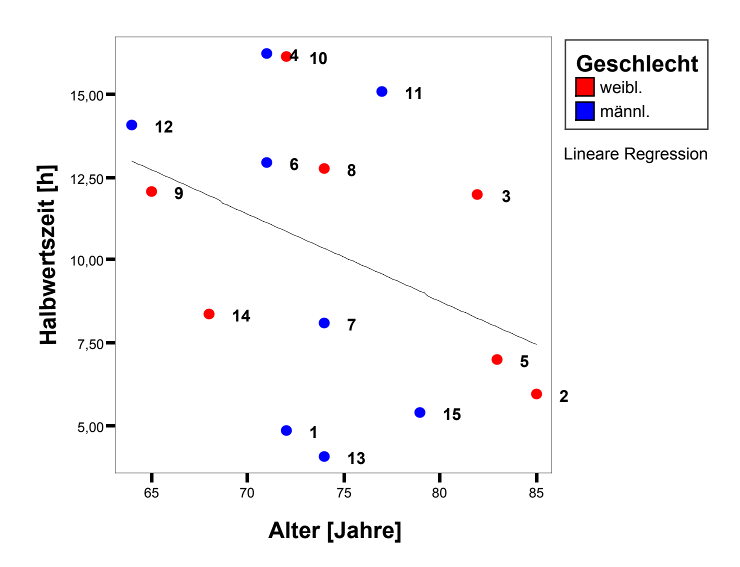



Abb. 21: Streudiagramm von $t_{1/2}$ [h] über Patientenalter

Mit Spearman r = -0,438 wird hier ein Zusammenhang vorgestellt wonach die Halbwertszeit des Arzneistoffes Celecoxib mit zunehmendem Patientenalter abnimmt. Berechnet nach Pearson ergibt sich r zu -0,383 wonach auf eine lineare Korrelation geschlossen werden kann.

3.1.5.2.2 Zusammenhang Körperfettmasse – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration

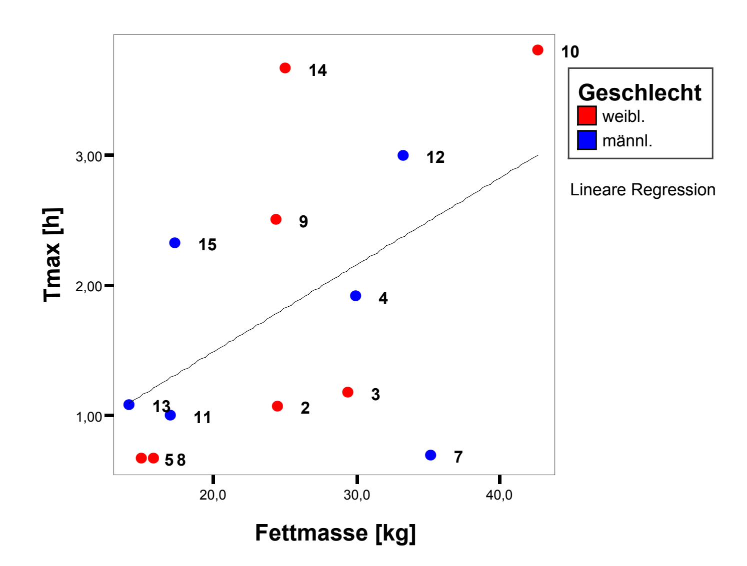



Abb. 22: Streudiagramm von $t_{max}$ [h] über Fettmasse

Gemäß dem nach Spearman berechneten Koeffizienten von r = 0,536 gibt diese Korrelation an, dass mit Zunahme der Körperfettmasse die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration zunimmt. Bestätigt wird durch den Pearsonschen Koeffizienten von r = 0,522 ein linearer Zusammenhang. Aufgrund der Fallzahl von n = 13 für die Berechnung dieser Korrelation weist die Höhe des Koeffizienten, obwohl nicht signifikant dennoch auf einen starken Zusammenhang hin.

### 3.1.4.2.3 Zusammenhang Körperfettmasse – Halbwertszeit

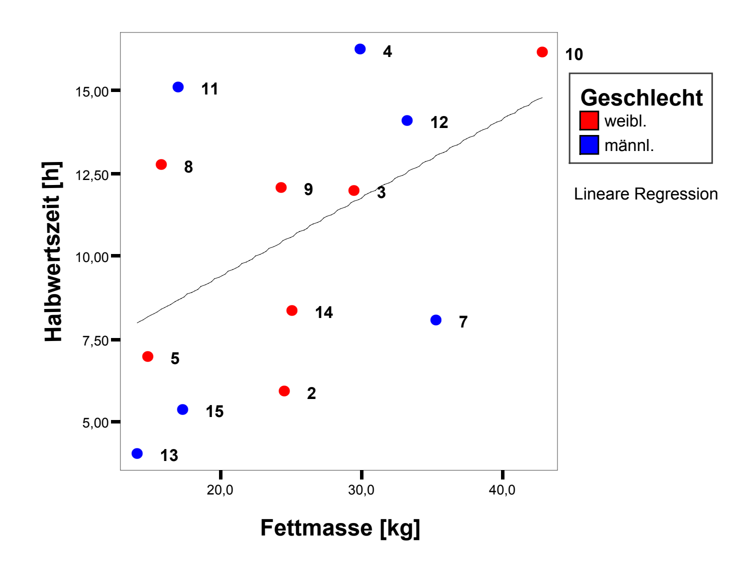



Abb. 23: Streudiagramm von $t_{1/2}$ [h] über Fettmasse

Mit zunehmendem Körperfettanteil scheint ebenso die Halbwertszeit von Celecoxib zuzunehmen. Das Maß für diesen Zusammenhang errechnet sich nach Spearman zu r = 0,489 und Pearson zu r = 0,496 was darüber hinaus auf einen linearen Zusammenhang hinweist.

3.1.4.2.3 Zusammenhang Puls unter Celecoxib – Absorptionsgeschwindigkeitskonstante

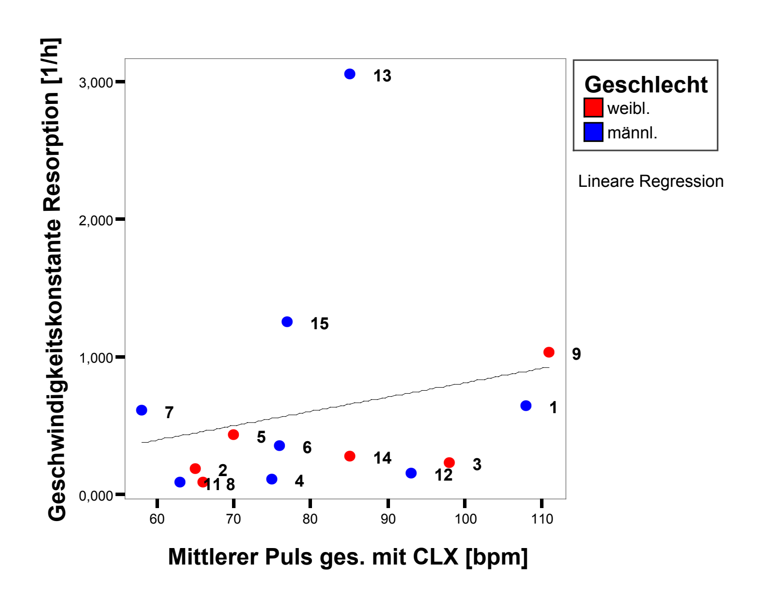



Abb. 24: Streudiagramm von Pulsfrequenz mit Celecoxib und $k_a$ [h]

Aus dem Spearmanschen Koeffizienten geht hervor, dass bei Einnahme von Celecoxib mit zunehmender Pulsrate auch die Geschwindigkeitskonstante der Resorption und somit die Resorptionsgeschwindigkeit zunimmt.

## 3.2 Post-Hoc Analyse

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse, waren nicht unter den im Protokoll aufgeführten Studienzielen festgelegt, konnten aber ebenso bei Auswertung der, im Rahmen der Studie gewonnen Daten ermittelt werden und erscheinen erwähnenswert. Dies betrifft weitere kinetische Parameter, die Creatinin-Clearance berechnet nach der Formel von Cockgroft und Gault und weitere im Rahmen der Bioimpedanzanalyse gewonnene physiologische Faktoren.

### 3.2.1 Pharmakokinetische Parameter $V_d$, $Cl_{tot}$, $k_e$ und $k_a$

Aus den oben aufgeführten kinetischen Parametern kann das Verteilungsvolumen $V_d$, die totale Clearance $Cl_{tot}$ des Arzneistoffes, die Eliminations- $k_e$ sowie die Absorptionsgeschwindigkeitskonstante $k_a$ bestimmen werden. Für das behandelte Patientenkollektiv beträgt das mittlere $V_d$ [l] = 404,67 ($\sigma$ = 254,76), die mittlere $Cl_{tot}$ [ml/min] = 515,93 ($\sigma$ = 344,81), die durchschnittliche $k_e$ [$h^{-1}$] = 0,082 ($\sigma$ = 0,041) und die durchschnittliche $k_a$ [$h^{-1}$] = 0,579 ($\sigma$ = 0,771). Die jeweiligen durchschnittlichen Werte der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer sind in Tabelle 16 dargestellt. Für keinen der hier aufgeführten Parameter ließ sich ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied bestimmen.

| Geschlecht | | $k_a$ [$h^{-1}$] | $k_e$ [$h^{-1}$] | $V_d$ [l] | $Cl_{tot}$ [ml/min] |
|---|---|---|---|---|---|
| weibl. | N | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | Median | 0,237 | 0,058 | 344,00 | 357,00 |
| | Mittelwert | 0,340 | 0,073 | 345,00 | 384,00 |
| | Standard-abweichung | 0,330 | 0,027 | 168,85 | 145,89 |
| männl. | N | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | Median | 0,489 | 0,070 | 318,50 | 538,00 |
| | Mittelwert | 0,788 | 0,090 | 456,88 | 631,38 |
| | Standard-abweichung | 0,994 | 0,051 | 314,16 | 432,33 |
| Exakte Signifikanz | (2-seitig) | 0,463 | 0,844 | 0634 | 0,281 |
| Insgesamt | N | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Median | 0,283 | 0,058 | 344,00 | 463,00 |
| | Mittelwert | 0,579 | 0,082 | 404,67 | 515,93 |
| | Standard-abweichung | 0,771 | 0,041 | 254,76 | 344,81 |

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichung von $V_d$, $Cl_{tot}$, $k_a$ und $k_e$ getrennt nach Geschlechtern

### 3.2.2 $Cl_{Crea}$ nach Cockgroft und Gault

Anhand der routinemäßig durchgeführten Blutuntersuchungen während des Klinikaufenthaltes konnte die, nach der Formel von Cockgroft und Gault berechnete Kreatinin-Clearance $Cl_{crea}$ [ml/min] bestimmt werden. Die mittlere Kreatinin-Clearance der 15 Studienteilnehmer lag bei 67,28 [ml/min] (Median = 66,87; $\sigma$ = 29,45), wobei die Creatinin-Clearance der männlichen Patienten durchschnittlich 62,30 [ml/min] ($\sigma$ = 30,01) und die der weiblichen Patienten 72,96 [ml/min] ($\sigma$ = 30,04) betrug. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen beträgt 10,66 [ml/min], stellt aber keinen signifikantern Unterschied dar.

### 3.2.3 Physiologische Faktoren BCM, FFM, ECM, TBW und ECW

Im Rahmen der Bioimpedanzanalyse durch Messung der Körperwiderstände wurden neben der Körperfettmasse die aktive Körperzellmasse, die fettfreie Masse, die extrazelluläre Masse, das Gesamtkörperwasser und das extrazelluläre Wasser bestimmt. Die mittleren Werte dieser Faktoren für alle Studienteilnehmer und getrennt nach Geschlecht sind in Tabelle 17 dargestellt, die hierbei angegebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede sind, angegeben in Prozent, auf die Gruppe der Frauen bezogen. Für alle angegebenen Faktoren konnten 2-seitig signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen ermittelt werden. Die Prüfung erfolgte hier anhand des Mann-Whitney-U-Tests. Die exakte Signifikanz (2-seitig) betrug für die BCM  0,022, für die FFM 0,008, für die ECM 0,005, für das TBW 0,014 und für das ECW 0,035 .

| Geschlecht | | BCM [kg] | FFM [kg] | ECM [kg] | TBW [l] | ECW [l] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| weibl. | N | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | Median | 17,80 | 24,50 | 24,60 | 34,30 | 18,10 |
| | Mittelwert | 19,79 | 25,23 | 24,09 | 33,10 | 17,13 |
| | Standard-abweichung | 5,67 | 9,31 | 2,60 | 5,60 | 2,52 |
| männl. | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Median | 27,65 | 23,60 | 31,60 | 43,80 | 22,10 |
| | Mittelwert | 28,50 | 24,45 | 32,53 | 45,68 | 24,77 |
| | Standard-abweichung | 5,76 | 9,33 | 6,22 | 9,83 | 9,16 |
| Exakte Signifikanz | (2-seitig) | 0,022 | 0,005 | 0,945 | 0,014 | 0,035 |
| Unterschied | [%] | 44,04 | 39,12 | 35,07 | 38,02 | 44,59 |
| Insgesamt | N | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| | Median | 21,80 | 24,50 | 25,80 | 36,60 | 18,40 |
| | Mittelwert | 23,80 | 24,87 | 27,99 | 38,91 | 20,65 |
| | Standard-abweichung | 7,10 | 8,93 | 6,22 | 9,93 | 7,34 |

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichung von BCM, FFM, ECM, TBW und ECW getrennt nach Geschlechtern

### 3.2.4 Zusammenhänge der post-hoc ermittelten Größen mit allen ermittelten pharmakokinetischen Parametern

Eine Prüfung auf das Vorliegen signifikanter Zusammenhänge erfolgte, wie oben anhand der Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson. Hierbei ergaben sich keinerlei signifikante Zusammenhänge, zwischen den post-hoc ermittelten kinetischen Parameter mit dynamischen Parametern und allen weiteren Faktoren sowie zwischen den post-hoc aufgeführten weiteren physiologischen Faktoren und allen kinetischen Parametern.

# 4 Diskussion der Studienergebnisse

Bekanntermaßen liegt für ältere Menschen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen vor. Mögliche Gründe hierfür sind eine häufig bei älteren Patienten vorliegende Multimorbidität, aus welcher sich eine Polypragmasie ergibt. Außerdem besteht eine im Alter veränderte Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik einiger Arzneistoffe. In dieser Bevölkerungsgruppe zählen NSAIDs zu den am häufigsten verwendeten Arzneimittel. Auch der Wirkstoff Celecoxib zählt als selektiver COX-2 Inhibitor zu dieser Arzneistoffklasse. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Substanz bei älteren Patienten ist umstritten. Die bisherige Datenlage hierzu ist ebenfalls sehr uneinheitlich. Aus diesen Gründen sollen im Folgenden die Daten und Erkenntnisse der hier durchgeführten Studie, an multimorbiden älteren Patienten, unter Einbeziehung bekannter Daten betrachtet und bewertet werden.

## 4.1 Pharmakokinetische Parameter

In dieser Studie werden erstmals Daten zum pharmakokinetischen Verhalten des Arzneistoffes Celecoxib im Körper multimorbider, älterer Menschen erhoben. Es gibt bisher noch keinerlei Erkenntnisse über die kinetischen Eigenschaften dieser Substanz bei multimorbiden, geriatrischen Patienten. Aufgrund der Fallzahl der Studie können diese Werte nicht als allgemeingültig angesehen werden. Hierzu müssten weitere, entsprechend groß angelegte Studien durchgeführt werden. Dennoch können die erhobenen Ergebnisse als richtungsweisend gelten, da es sich hier um die ersten und einzigen verfügbaren Daten dieses Patientenkollektives handelt.
Die aus der durchgeführten Studie ermittelten pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs Celecoxib bei älteren, multimorbiden Patienten sollen nun im Zusammenhang mit bekannten Daten aus Veröffentlichungen, der aktuellen deutschen Informationstexte, Stand Februar 2005 und des Wirkstoffdosiers der ABDA-Datenbank vom 07.03.2005 für Celecoxib diskutiert werden.

| Pharmako -kinetische Parameter | Studien-wert | ABDA-Datenbank | Fachin-formation | Paulson et al.3) (Einzeldosis-Kinetik) | Brenner et al.2) (SteadyState-Kinetik, Alter ≥65) | Davies et al.1) (Einzeldosis-Kinetik, Alter ≥65) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $c_{max}$ [ng/ml] | 862,93 (568,87) | 705 | | 806 (411) | 900 (400) | 1808 |
| $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] | 9284,45 (5843,91) | | | 6564 (2383) | 5600 (2300) | 11852 |
| $t_{max}$ [h] | 1,99 (1,17) | 2,8 | 2-3 | 2,44 (0,83) | 2,5 (1,0) | |
| $t_{1/2}$ [h] | 10,33 (4,28) | 11,2 | 8-12 | | 11,2 (2,9) | |
| $V_d$ [l] | 404,67 (254,76) | 400 | | | | |
| $Cl_{tot}$ [ml/min] | 515,93 (344,81) | 461,67 | | | | |

Tabelle 18: Pharmakokinetische Daten Studie; In Klammern angegebene Werte sind die jeweiligen Standartabweichungen

### 4.1.1 Primäre pharmakokinetische Zielparameter $c_{max}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(t-\infty)}$ und $AUC_{(0-\infty)}$

Davies et al. berichten über eine 50%-ige Erhöhung der $AUC_{(0-\infty)}$ und eine um 40% erhöhte $c_{max}$ im Steady Sate bei älteren Patienten im Vergleich zu Jüngeren[16)]. ABDA-Datenbank und Fachinformation geben für Frauen über 65 Jahre sogar eine Erhöhung der Celecoxib-Plasmakonzentration von 100% an. Dagegen sehen Brenner et al. nahezu keine Unterschiede der pharmakokinetischen Eigenschaften von Celecoxib zwischen älteren und jüngeren Menschen[10)]. Bei Paulson et al. finden sich Referenzwerte der Bestimmung einer Einzeldosiskinetik an 24 erwachsenen Probanden[65)]. Mit Bezug auf diese heterogene Datenlage sollen im Folgenden die Ergebnisse für die kinetischen Eigenschaften des Arzneistoffes der hier durchgeführten Studie betrachtet und diskutiert werden.

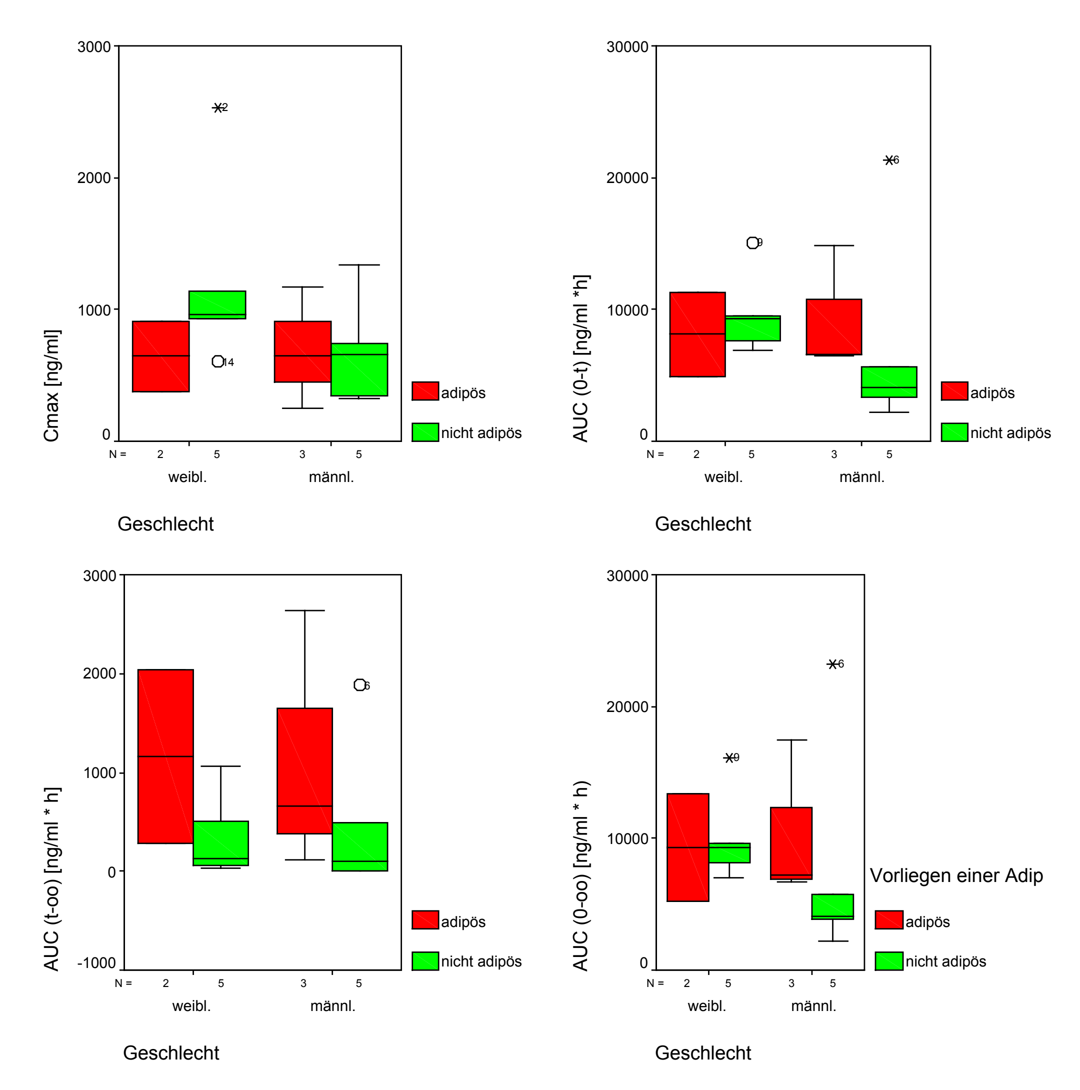



Abb. 25: Übersicht $c_{max}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(t-\infty)}$ und $AUC_{(0-\infty)}$ für adipöse und nicht adipöse Patienten getrennt nach Geschlechtern

#### 4.1.1.1 $c_{max}$

| Geschlecht | | $c_{max}$ [ng/ml] | $c_{max}$ [ng/ml] Davies et al. | $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml) | $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] Davies et al. |
|---|---|---|---|---|---|
| weibl. | N | 7 | | 7 | |
| | Median | 933,00 | | 9330,81 | |
| | Mittelwert | 1066,29 | 2362,0 | 9823,77 | 15466,0 |
| | Standard-abweichung | 693,39 | | 3758,56 | |
| männl. | N | 8 | | 8 | |
| | Median | 652,00 | | 6228,10 | |
| | Mittelwert | 685,00 | 1254,0 | 8812,55 | 8238,0 |
| | Standard-abweichung | 396,98 | | 7459,79 | |
| Insgesamt | N | 15 | | 15 | |
| | Median | 744,00 | | 7194,11 | |
| | Mittelwert | 862,93 | 1808,0 | 9284,45 | 11852,0 |
| | Standard-abweichung | 568,87 | | 5843,91 | |

Tabelle 19: Studiendaten für $AUC_{(0-\infty)}$ und $c_{max}$ im Vergleich zu den von Davies et al. ermittelten Werten getrennt nach Geschlechtern

Ein Vergleich der maximalen Plasmakonzentration der Studienpatienten mit dem von Paulson et al. ermittelten Wert ergibt eine 7,06 % höhere $c_{max}$ der 15 Studienpatienten gegenüber den von Paulson et al. untersuchten 24 Probanden. Hinsichtlich eines durch erhöhte Plasmaspiegel steigenden Nebenwirkungs- und Interaktionsrisikos dürfte ein Unterschied dieser Größe klinisch nicht von Bedeutung sein. Die bei Davies et al. aufgeführte $c_{max}$ älterer Patienten liegt 109,52 % über dem Studienwert. Für Frauen ist die Differenz der maximalen Plasmakonzentration mit 121,52% beachtlich höher als für Männer mit 83,07 %. Zum Vergleich findet sich eine Gegenüberstellung, der von Davies et al. zu den in der hier durchgeführten Studie ermittelten Werte in Tabelle 19.
Die häufig erwähnte und auch in der Fachinformation angegebene 100 %-ige Erhöhung der Arzneistoff-Plasmakonzentration für ältere Frauen kann in der hier durchgeführten Studie nicht bestätigt werden. Hier liegt die mittlere $c_{max}$ der Frauen 10 % über derjenigen der Männer. Unterscheidet man die Patienten anhand des Vorliegens einer Adipositas kann eine größere geschlechtsspezifische Differenz der maximalen Plasmakonzentration für nicht-adipöse Patienten festgestellt werden. Ergibt sich ohne diese Unterscheidung ein Geschlechtsunterschied von rund 10 % vergrößert sich dieser für die Gruppe nicht-adipöser Patienten zu einer für Frauen rund 45 % höheren $c_{max}$ als für Männer. Falls eine Adipositas vorliegt beträgt der geschlechtsspezifische Unterschied 6,52 %. Geschlechtsspezifische Eigenschaften scheinen hier keine Auswirkung auf das Verhalten des Arzneistoffes im Körper zu haben. Liegt keine Adipositas vor sehen wir einen deutlichen Unterschied. Andere, für Männer und Frauen verschiedene physiologische Faktoren beeinflussen hierbei offensichtlich die Kinetik des basischen, lipophilen Arzneistoffes.
Ein denkbarer Grund für die hier beobachteten niedrigeren maximalen Plasmakonzentrationen adipöser Patienten scheint die begünstigt ablaufende Verteilung des lipophilen Arzneistoffes Celecoxib in das Körperfettkompartiment zu sein, so dass entsprechend weniger Arzneistoff pro Zeit in das Plasmakompartiment gelangen kann.

#### 4.1.1.2 $AUC_{(0-t)}$

Zur Berechnung dieser kinetischen Größe $AUC_{(t-\infty)}$ ist die Kenntnis der terminalen Eliminationskonstante Voraussetzung. Nach $AUC_{(t-\infty)} = \frac{c_t}{k_e}$ ergibt sich eine kleinere $AUC_{(t-\infty)}$ je größer $k_e$ und umgekehrt. Auch für $AUC_{(t-\infty)}$ ist der geschlechtsspezifische Unterschied in der Gruppe nicht-adipöser Patienten besonders ausgeprägt, wobei die für Frauen ermittelten Werte durchschnittlich 24,34 % über den für Männer ermittelten Werten liegen. Für adipöse Patienten wird durchschnittlich eine höhere $AUC_{(t-\infty)}$ beobachtet, als für nicht-adipöse Patienten. Das hieße für adipöse Patienten wäre $k_e$ durchschnittlich kleiner und der Arzneistoff würde langsamer eliminiert. Bei der in Abschnitt 4.1.3.4 diskutierten Eliminationskonstante kann genau dieser Zusammenhang ebenfalls festgestellt werden, was die hier angestellten Überlegungen bestätigt.

#### 4.1.1.3 $AUC_{(t-\infty)}$

$AUC_{(t-\infty)}$ ist für adipöse Patienten 2,7-mal größer oder 169,27 % höher als für nicht-adipöse Patienten. Die Bewertung konnte anhand 5 adipöser und 10 nicht-adipöser Studienteilnehmer erfolgen. Bedenkt man die geringe Gruppenstärke könnte schon diese Zahl ein entscheidender Hinweis auf ein stark verändertes terminales kinetisches Verhalten dieses Wirkstoffes bei adipösen Patienten sein. In Folge dessen müsste sich ebenso eine verlängerte $MRT_{(0-\infty)}$ sowie eine geringere Eliminationsgeschwindigkeit, erkennbar durch einen kleineren Wert der Eliminationskonstanten, bei adipösen Patienten ergeben.

#### 4.1.1.4 $AUC_{(0-\infty)}$

In einer Veröffentlichung von Paulson et al. über pharmakokinetische Eigenschaften von Celecoxib, getestet an 24 gesunden Erwachsenen, wird die gesamt verfügbar werdende Arzneistoffmenge nach Einnahme einer Hartgelatinekapsel Celecoxib 200 mg mit 6564 ± 2383 [ng·h/ml] angegeben[65)]. Im Vergleich hierzu liegt die bei multimorbiden Älteren ermittelte $AUC_{(0-\infty)}$ um 41,45 % höher. Davies et al. dagegen ermittelte eine 27,65 % höhere mittlere $AUC_{(0-\infty)}$ nach Gabe einer Einzeldosis 200 mg Celecoxib für eine vergleichbare Patientengruppe von 12 älteren Männer und 12 ältere Frauen[16)]. Hierbei liegt der von Davies et al. ermittelte Wert der mittleren $AUC_{(0-\infty)}$ für Frauen 57,43 % höher und der für Männer 6,53% tiefer, als die für multimorbide, ältere Frauen und Männer ermittelten $AUC_{(0-\infty)}$. Anhand dieser geschlechtsspezifischen Betrachtung lässt sich feststellen, dass der hier aufgeführte Unterschied für die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve maßgeblich von dem, für die Gruppe der Frauen ermittelten Wert beeinflusst wird. Eine übersichtliche Darstellung der von Davies et al. ermittelten $AUC_{(0-\infty)}$ sowie Werte aus der hier durchgeführten Studie findet sich in Tabelle 19.

In den gängigen informativen Texten und Datenbanken wird immer auf eine signifikant höhere $AUC_{(0-\infty)}$ älterer Frauen im Vergleich zu älteren Männern hingewiesen. Für ältere Frauen wird eine Erhöhung der Celecoxib Plasmakonzentration von etwa 100% angegeben. In Berichten aus Zulassungsstudien aber wird erwähnt, dass dieser Unterschied vielmehr auf das durchschnittlich geringere Körpergewicht älterer Frauen zurückzuführen ist als auf das Geschlecht. Trennt man daher die Patienten neben dem Geschlecht zusätzlich nach adipösen und nicht-adipösen Patienten, wie in Abbildung 25 graphisch dargestellt, lässt sich kein Hinweis dafür erkennen, dass bei Frauen für das Vorliegen einer Adipositas signifikant unterschiedliche $AUC_{(0-\infty)}$ bestehen, im Gegenteil, die mittleren Werte sind nahezu identisch. Körpergewicht und Körperfettanteil korrelieren in dieser Studie nach Spearman mit $r = 0,753$ und nach Pearson mit $r = 0,802$ 2-seitig auf dem Niveau $\alpha = 0,01$. D.h. das durchschnittlich geringere Körpergewicht der Frauen kann nicht die einzige Ursache des häufiger beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschieds der $AUC_{(0-\infty)}$ sein. Ebenso könnte dies aber ein Hinweise darauf sein, dass die häufig zitierte Erhöhung der Arzneistoffplasmaspiegel älterer Frauen bei multimorbiden älteren Frauen weniger ausgeprägt auftritt.

Eine deutlich höhere durchschnittliche $AUC_{(0-\infty)}$ wird bei adipösen Männern im Vergleich zu Nicht-Adipösen erkennbar. Dieser Unterschied kann auf den Körperfettgehalt zurückgeführt werden, da dieser bei adipösen Patienten stark erhöht ist und einen physiologischen Faktor darstellt, der das $V_d$ eines lipophilen Wirkstoffes beeinflussen kann. Indirekt wird die Fettmasse durch den BMI angegeben, auf dem auch die Einteilung für das Vorliegen einer Adipositas basiert. Geht man von einer, bei adipösen Patienten nicht vernachlässigbarer Verteilung des lipophilen Celecoxib in das Körperfettkompartiment aus, so würde sich dies auch in einer verlängerten $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-\infty)}$ adipöser Männer wiederspiegeln. Wie unter Abschnitt 4.1.2 aufgeführt, wird diese Vermutung nicht nur für männliche adipöse Patienten bestätigt, sondern auch für adipöse Frauen. In der Gruppe der Frauen zeigt sich der Unterschied zwar weniger groß, aber dennoch deutlich erkennbar. Fraglich bleibt, auch bei Berücksichtigung der möglichen Ursache, warum adipöse Frauen keine Unterschiede gegenüber nicht-adipösen Frauen hinsichtlich der mittleren $AUC_{(0-\infty)}$ aufweisen. Einen möglicher Grund hierfür könnte die, mit 2 weiblichen adipösen Patienten äußerst geringe Fallzahl darstellen, anhand der diese Überlegungen angestellt wurden. Eine weitere Erklärung hierfür ergibt sich aus einer Betrachtung der, für adipöse und nicht-adipöse Frauen unterschiedlichen $AUC_{(0-t)}$ und $AUC_{(t-\infty)}$. Aus Abbildung 25 kann entnommen werden, dass die $AUC_{(0-t)}$ adipöser Frauen geringfügig unter der für nicht-adipöse Frauen liegt und die $AUC_{(t-\infty)}$ adipöser Frauen weit über der für nicht-adipöse Frauen. Da $AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + AUC_{(t-\infty)}$ und hierbei $AUC_{(0-t)}$ die Haupteinflussgröße darstellt, ist verständlich weshalb sich für $AUC_{(0-\infty)}$ bei multimorbiden, älteren Frauen im Bezug auf das Vorliegen einer Adipositas wahrscheinlich zufällig kein Unterschied ergibt.

Wie in den Boxplots in Abbildung 25 zu sehen ist besteht jeweils ein stark erhöhter Wert für Patienten Nummer 6. Die für Patient 6 stark erhöhten Celecoxib-Plasmakonzentrationen ergeben sich aus einem, nur bei diesem Patienten vorliegenden nutritiv toxischen Leberschaden. Aus der Fachinformation ist bekannt, dass Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen eine um 41% erhöhte $c_{max}$ und eine um 146% erhöhte $AUC_{(0-\infty)}$ zeigen. Relativ zum Durchschnitt der übrigen Patienten hat Patienten 6 eine 179,97 % höhere $AUC_{(0-\infty)}$ und eine um 225,12 % höhere $AUC_{(t-\infty)}$. Vor allem die mehr als doppelt so hohe $AUC_{(t-\infty)}$ weißt auf eine starke Verzögerung der Elimination des Arzneistoffes Celecoxib hin. Bei diesem Patienten ist die Arzneistoffmetabolisation aufgrund des Leberschadens massiv eingeschränkt, da die, an Leberenzyme gekoppelten Metabolisationsreaktionen des Wirkstoffes, der in einem ersten Schritt oxidiert wird, um nach Konjugation an Glucuronsäure über die Niere ausgeschieden zu werden, nicht mehr ausreichend ablaufen können.

### 4.1.2 Sekundäre pharmakokinetische Zielparameter $t_{max}$, $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-\infty)}$

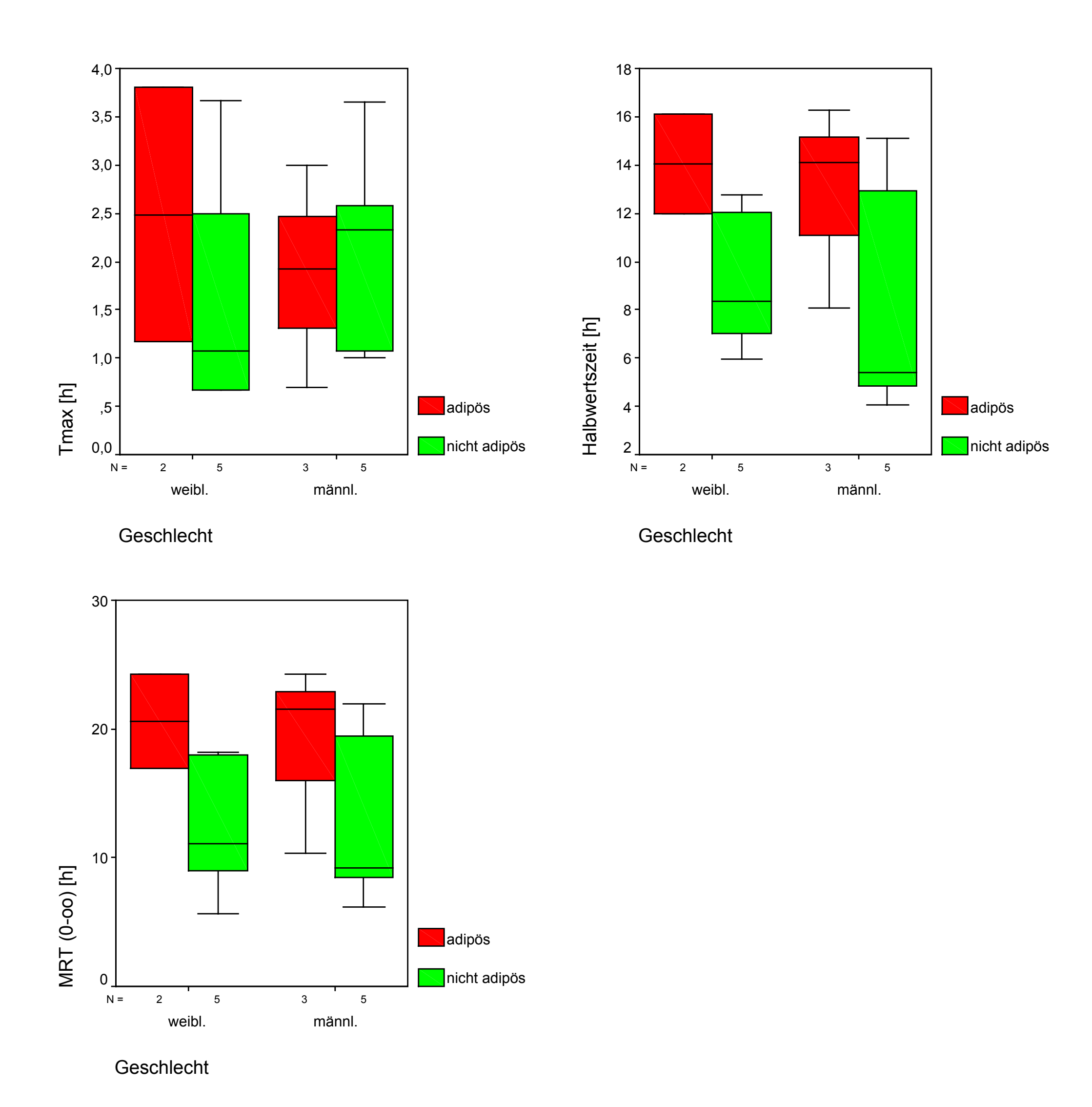



Abb. 26: Übersicht $t_{max}$, $t_{1/2}$ und $MRT_{(0-oo)}$ für adipöse und nicht-adipöse Patienten getrennt nach Geschlechtern

#### 4.1.2.1 $t_{max}$

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration wurde für multimorbide Ältere mit etwa 2 Stunden ermittelt. ABDA-Datenbank, Fachinformation und Paulson et al. geben jeweils einen Wert von 2,8, 2 bis 3 und 2,44 Stunden an. Im Mittel demnach etwa 2,5 Stunden, was mit dem von Brenner et al. ermittelten Wert für ältere Probanden übereinstimmt. Die übrigen Werte für $t_{max}$ liegen somit 25 % über dem in dieser Studie ermittelten. Eine in den Ergebnissen formulierte signifikante Beziehung von $t_{max}$ zum Patientenalter deutet auf eine mögliche Erklärung dieses Unterschied hin. Bedenkt man, dass sich die Vergleichswerte für $t_{max}$, außer den bei Brenner et al. angegebenen, nicht speziell auf ältere Patienten beziehen, das Durchschnittsalter bei Brenner et al. bei 68 Jahre und das der Multimorbiden bei 74 Jahre lag könnte dies eine weiterer bestätigender Hinweis darauf sein, dass die in den Ergebnissen formulierte Korrelation einer Abnahme der $t_{max}$ mit zunehmendem Alter, bestand hat.

Dennoch sollte bei diesem speziellen Parameter bedacht werden, dass die Erfassung des realen Wertes für $c_{max}$ und so auch der korrespondierenden Zeit in der Praxis, gerade bei multimorbiden älteren Patienten, nicht möglich ist. Aus allen von einem Patienten gewonnenen Messdaten wurde die Messung, bei der die maximale Konzentration im Plasma eines Patienten bestimmt werden konnte als $c_{max}$ und die entsprechende Entnahmezeit als $t_{max}$ festgelegt. Deshalb der oben festgestellte 25%ige Unterschied auch aus Erfassungsungenauigkeiten entstanden sein könnte.

#### 4.1.2.2 $t_{1/2}$

Im Gegensatz zu den Werten für $c_{max}$ und $AUC_{(0-\infty)}$ besteht für den hier diskutierten Wert für die Halbwertszeit von Celecoxib größere Einheitlichkeit. ABDA-Datenbank und Brenner et al. geben für $t_{1/2}$ einen einheitlichen Wert von 11,2 Stunden an, wobei der von Brenner et al. angegebene Wert für 12 gesunde, keine Medikamente einnehmende Patienten im Alter von 68 ± 2 Jahre ermittelt wurde. Eine Halbwertszeit von 8 bis 12 Stunden wird in der Fachinformation angegeben.

In der durchgeführten Studie wurde eine Halbwertszeit von 10,33 Stunden ermittelt. Verglichen mit den von Brenner et al. ermittelten Wert für ältere Probanden liegt der Studienwert 8,42 % unter dem von Brenner et al. ermittelten. Möglicherweise kann diese Diskrepanz durch das mittlere Körpergewicht der jeweiligen Studienteilnehmer erklärt werden, das bei Brenner et al. im Mittel 82 ± 15 kg und in der hier durchgeführten Studie rund 76 ± 17 kg beträgt. Das durchschnittlich höhere Gewicht der Studienteilnehmer bei Brenner et al. lässt auf einen, im Mittel auf einen höheren Körperfettanteil schließen, aus dem wiederum eine Verlängerung der Halbwertszeit aufgrund des Verteilungsgleichgewichtes des lipophilen Celecoxibs resultiert.

Anhand dieser Argumentation müsste ebenfalls eine Verlängerung der Halbwertszeit für Patienten mit einem sehr hohen Körperfettanteil, bei Vorliegen einer Adipositas erkennbar sein. Die Halbwertszeit adipöser Patienten liegt mit 13,20 Stunden knapp 50 % über der nicht-adipöser Patienten, welche bei 8,85 Stunden liegt.

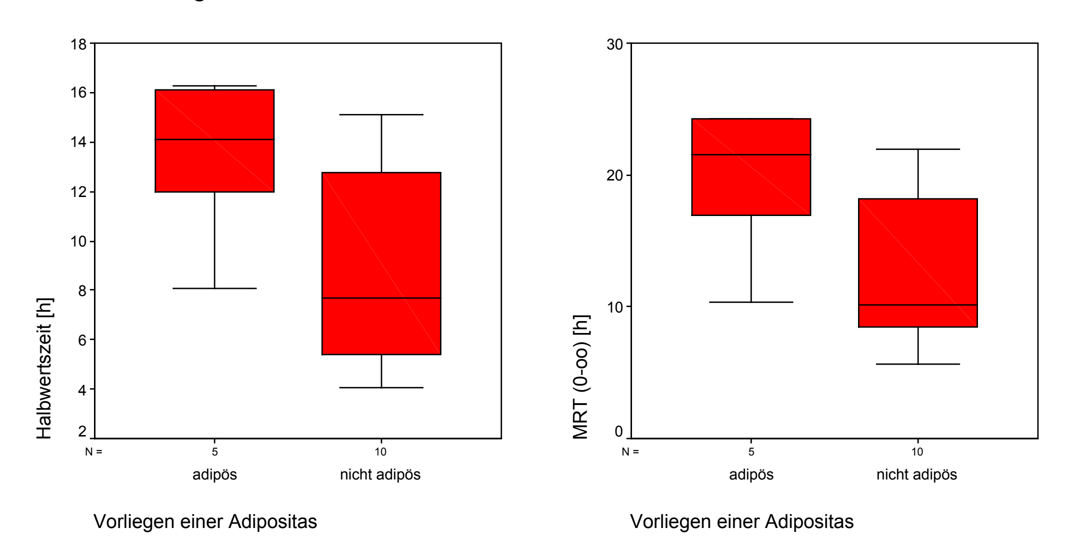


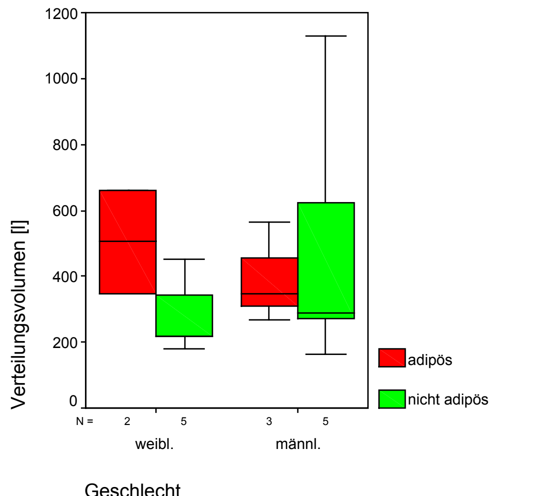

Abb. 27: Halbwertszeit und MRT getrennt nach Vorliegen einer Adipositas

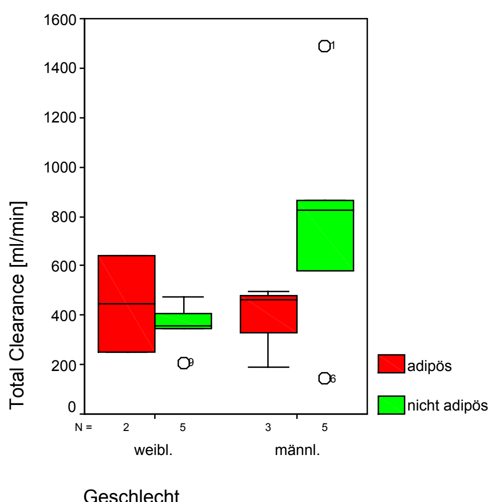
### 4.1.2.3 $MRT_{(0-\infty)}$

Ein vergleichbarer Zusammenhang wie für die Halbwertszeit kann für die mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes beobachtet werden, was den vermuteten Einfluss einer Adipositas nochmals bestätigt. Beide Beobachtungen sind in Abbildung 27 graphisch dargestellt. Hierbei ist die $MRT_{(0-\infty)}$ adipöser Patienten um rund 53 % gegenüber nicht-adipösen Patienten erhöht. Diese Beziehung scheint relativ geschlechtsunabhängig zu sein, worauf Abbildung 26 hindeutet.
Es werden ebenfalls keine auffälligen geschlechtsabhängigen Unterschiede beobachtet. Statt dessen fällt auch hier auf, dass geschlechtsunabhängig alle adipösen Patienten etwa doppelt so lange Verweilzeiten aufweisen, als nicht-adipöse Patienten. Auch die hier zugrunde liegende Ursache ist vermutlich die Verteilung des Arzneistoffes ins das Körperfettkompartiment, wodurch eine Rückverteilung in das Plasmakompartiment stattfindet bevor der Arzneistoff metabolisiert und eliminiert werden kann, was sich in der längeren Verweildauer des Arzneistoffes bei adipösen Patienten wiederspiegelt.
Für die $MRT_{(0-\infty)}$ stehen in der aktuellen Literatur leider keine Vergleichswerte zur Verfügung.

### 4.1.3 Post-Hoc ermittelte pharmakokinetische Parameter $V_d$, $Cl_{tot}$, $k_e$ und $k_a$

Angaben zu Verteilungsvolumen und Clearance werden nur in der ABDA-Datenbank gemacht.



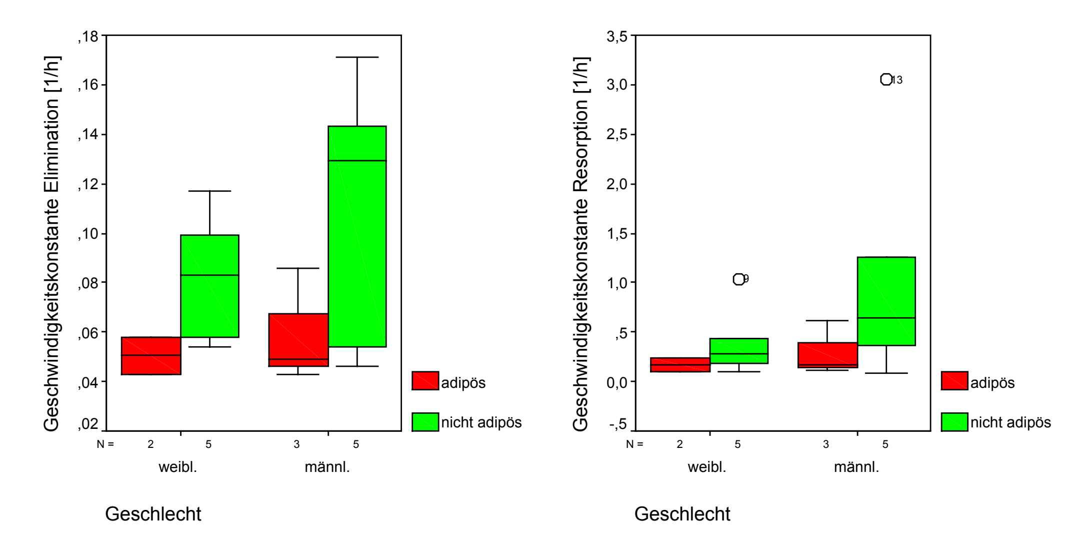



Abb. 28: Übersicht $V_d$, $Cl_{tot}$, $k_e$ und $k_a$ für adipöse und nicht-adipöse Patienten getrennt nach Geschlechtern

#### 4.1.3.1 $V_d$

Der mit 400 l angegebene Wert für das Verteilungsvolumen differiert nur um 1,15% von dem in der Studie ermittelten, dies liegt innerhalb der Erfassungstoleranz. Getrennt nach Geschlechtern ergibt sich, wie zu erwarten, ein für Männer 32,43 % größeres Verteilungsvolumen. Die gängige Annahme, dass das $V_d$ lipophiler Arzneistoff im Alter durch das veränderte Verhältnis zwischen Fettmasse und Muskelmasse beeinflusst wird kann hier nicht beobachtet werden.

#### 4.1.3.2 $Cl_{tot}$

Die gesamte Clearance für Celecoxib wird in der ABDA-Datenbank mit 461,67 Litern angegeben und liegt damit 10,52 % unter dem ermittelten Wert der Gesamtclearance für ältere, multimorbide Patienten. Damit scheint die Clearance im Alter auch bei multimorbiden Patienten für das, hepatisch metabolisierte Celecoxib nicht eingeschränkt zu sein. Für andere Arzneistoffe, darunter Naproxen und Phenazon wurde *in vivo* ein altersabhängiger Rückgang der metabolischen Clearance nachgewiesen[90)]. Vorstellbar wäre, dass bedingt durch die Polypragmasie der untersuchten Patienten die Leberenzymaktivität aktiviert ist und damit jede hepatische Arzneistoffmetabolisation optimiert ablaufen kann. So dass die mit dem Alter abnehmenden Phase-I Metabolisationsreaktionen, d.h. Celecoxib wird an seiner Methylgruppe oxidiert, schränkt die Clearance von Celecoxib nicht ein, auch im Fall einer Polypragmasie bei multimorbiden, geriatrischen Patienten.

#### 4.1.3.3 $k_a$

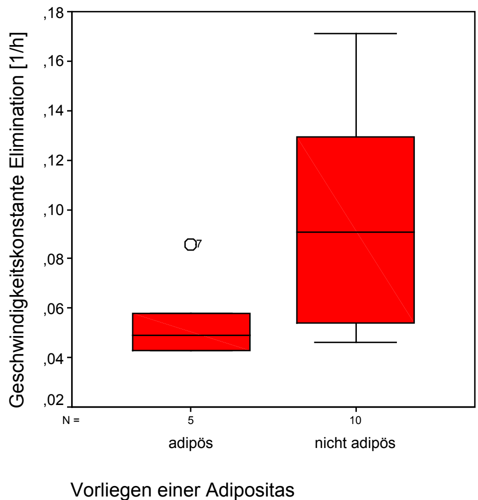
Die Mittelwerte dieser Konstanten, getrennt nach Geschlechtern und der gesamte Mittelwert, sind im Ergebnisteil in Abschnitt 3.2.1 aufgeführt. Für $k_e$ reichen diese von 0,043 bis 0,171 [$h^{-1}$], für $k_a$ von 0,164 bis 3,051 [$h^{-1}$]. Interessant ist die große Spannweite der Werte für $k_a$. Diese kann anhand der Abbildung 28 auf den stark erhöhten Wert für $k_a$ des Patient Nr. 13 zurück geführt werden. Aufgrund der Diagnosen K63.5, K25.9 und K29.7 nach ICD 10 kann von dem Vorliegen einer inflammatorischen

Gastrointestinalerkrankung bei diesem Patienten ausgegangen werden. Charakteristisch für inflammatorische Darmerkrankungen ist eine stark erhöhte Durchblutung der betroffenen Region induziert durch Prostaglandine und eine erhöhte Permeabilität der Membranen[11)32)]. Für die Absorption (=Resorption) von Arzneistoffen gelten, aufgrund experimenteller Beobachtungen u.a. die Hypothesen, dass bei der Arzneistoffresorption die Gastrointestinalmembran als Lipidbarriere wirkt. Nicht ionisierte Formen der Substanz werden bevorzugt resorbiert, da sie dann lipophiler sind und generell werde basische Arzneistoffe bevorzugt im Darm resorbiert[85)].

Das lipophile Celecoxib, ein Diaryl-substituiertes Pyrazolderivat mit Sulfonamidgruppe, hat einen $pK_a$ von 11,1 und zeigt somit basische Eigenschaften. Bei basischen Arzneistoffen geht man vom Dünndarm als Resorptionsort aus, obgleich bei Arzneistoffen mit Sulfonamidstruktur auch davon ausgegangen werden muss, dass deren ionisierte Form zwar langsamer, aber diffusionsfähig ist[85)] und somit ein Teil dieses Arzneistoffes auch im Magen resorbiert werden kann.

Somit kann bei Patient Nummer 13 durch die erhöhte Membranpermeabilität und die vermehrte Durchblutung des Resorptionsortes eine größere Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit in das Plasmakompartiment gelangen. Dies stellt möglicherweise die Ursache der hohen Arzneistoffresorptionsgeschwindigkeit von Patient 13 dar, welche sich in dem hohen Zahlenwert von $k_a$ wiederspiegelt, der das 7-fache des durchschnittlichen Wertes für $k_a$ der übrigen Patienten beträgt. Kein weiterer Patienten weist eine inflammatorische Gastrointestinalerkrankung als Diagnose auf.

Betrachtet man die Kinetikkonstanten der Patienten anhand einer experimentell graphische Datenanalyse, wie sie in Abbildung 29 dargestellt ist, getrennt nach dem Vorliegen einer Adipositas, erhält man Informationen über den potentiellen Einfluss einer Adipositas auf Eliminations- und Absorptionsverhalten des untersuchten Wirkstoffes. Für die Resorptionskonstante kann ein Unterschied von 67,30 % ermittelt werden. Auch die Resorptionsverzögerung adipöser Patient kann auf das Verteilungsgleichgewicht des Arzneistoffes im Fettkompartiment zurückgeführt werden.



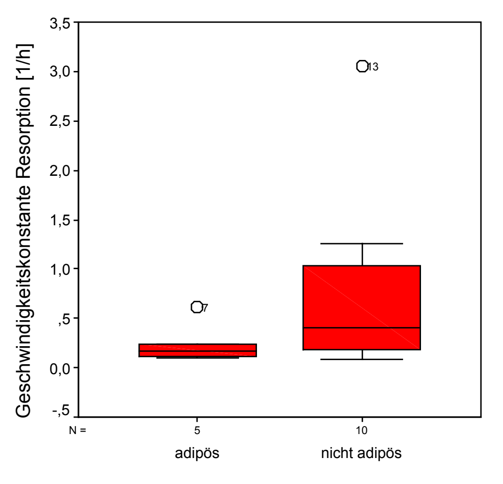




Abb. 29: $k_e$ und $k_a$ getrennt nach Vorliegen einer Adipositas

#### 4.1.3.4 $k_e$

Die Boxplots weisen ebenso auf einen gewissen Einfluss des Vorliegens einer Adipositas auf die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante hin. Durchschnittlich beträgt $k_e$ für adipöse Patienten 0,056 [$h^{-1}$] und für nicht adipöse Patienten 0,095 [$h^{-1}$], daraus ergibt sich eine Differenz von 58,74 %. Die exakte Signifikanz dieses Unterschieds liegt bei r = 0,55 geprüft mit dem Mann-Whitney-U-Test . Aufgrund der Fallzahl der jeweils geprüften Gruppen ist dieser Unterschied, obgleich nicht signifikant dennoch beachtenswert. Mit großer Wahrscheinlichkeit können daher die vom Vorliegen einer Adipositas abhängigen Unterschiede pharmakokinetischer Parameter mit größeren Fallzahlen bestätigt werden.

Celecoxib wird demzufolge von nicht adipösen Patienten nahezu doppelt so schnell eliminiert, als von nicht adipöse Patienten. Dieser Zusammenhang stellt einen weitere Hinweis für obige Annahme dar, dass sich bei adipösen Patienten die Halbwertszeit dieses lipophilen Arzneistoffes nach $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$ verlängert. Als Grund kann sehr wahrscheinlich auch hier die Penetration des Arzneistoffes ins das Körperfettkompartiment angesehen werden.

### 4.1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede kinetischer Parameter

Im Folgenden werden geschlechtspezifische Unterschiede der kinetischen Parameter getrennt, nach adipösen und nicht adipösen Patienten betrachtet. Da sich bei Diskussion der kinetischen Parameter eine gewisse Abhängigkeit des Bestehens eines geschlechtspezifischen Unterschiedes von dem Vorliegen einer Adipositas zeigte.

| Geschlecht | | $c_{max}$ [ng/ml] | $t_{max}$ [h] | $k_a$ [$h^{-1}$] | $k_e$ [$h^{-1}$]] | $t_{1/2}$[h] | $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] | $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] | MRT $_{(0-\infty)}$ [h] | $V_d$ [l] | $Cl_{tot}$ [ml/min] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| weibl. | Mittel-wert | 1234,20 | 1,72 | 0,409 | 0,082 | 9,23 | 9686,01 | 356,96 | 10042,97 | 12,39 | 281,40 | 359,20 |
| | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | σ | 750,05 | 1,33 | 0,373 | 0,027 | 3,04 | 3204,23 | 436,29 | 3549,82 | 5,55 | 113,57 | 99,14 |
| männl. | Mittel-wert | 682,80 | 2,13 | 1,083 | 0,109 | 8,46 | 7328,81 | 494,48 | 7823,29 | 13,05 | 494,80 | 779,80 |
| | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | σ | 411,20 | 1,11 | 1,183 | 0,056 | 5,15 | 7923,08 | 801,59 | 8691,00 | 7,14 | 395,12 | 489,43 |
| Differenz | [%] | **80,76** | 19,36 | **62,22** | 24,31 | 9,05 | **32,16** | 27,81 | 28,37 | 5,00 | **43,13** | **46,06** |
| Insgesamt | Mittel-wert | 958,50 | 1,92 | 0,746 | 0,095 | 8,85 | 8507,41 | 425,72 | 8933,13 | 12,72 | 388,10 | 569,50 |
| | N | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | σ | 640,03 | 1,17 | 0,900 | 0,043 | 4,01 | 5831,53 | 612,72 | 6367,07 | 6,04 | 296,26 | 399,96 |

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichung kinetischer Parameter getrennt nach Geschlecht für nicht-adipöse Patienten

| Geschlecht | | $c_{max}$ [ng/ml] | $t_{max}$ [h] | $k_a$ [$h^{-1}$] | $k_e$ [$h^{-1}$] | $t_{1/2}$[h] | $AUC_{(0-t)}$ [ng·h/ml] | $AUC_{(t-\infty)}$ [ng·h/ml] | $AUC_{(0-\infty)}$ [ng·h/ml] | MRT $_{(0-\infty)}$ [h] | $V_d$ [l] | $Cl_{tot}$ [ml/min] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| weibl. | Mittelwert | 646,50 | 2,49 | 0,166 | 0,051 | 14,04 | 8113,57 | 1162,22 | 9275,79 | 20,60 | 504,00 | 446,00 |
| | N | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | σ | 375,47 | 1,86 | 0,100 | 0,011 | 2,94 | 4552,64 | 1236,56 | 5789,20 | 5,23 | 220,62 | 278,60 |
| männl. | Mittelwert | 688,67 | 1,87 | 0,296 | 0,059 | 12,80 | 9325,59 | 1135,72 | 10461,30 | 18,70 | 393,67 | 384,00 |
| | N | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | σ | 461,91 | 1,15 | 0,276 | 0,023 | 4,24 | 4792,08 | 1329,30 | 6097,41 | 7,31 | 153,68 | 168,06 |
| Differenz | [%] | 6,12 | **32,65** | **43,92** | 14,88 | 9,66 | 13,00 | 2,33 | 11,33 | 10,16 | 28,03 | 16,15 |
| Insgesamt | Mittelwert | 671,80 | 2,12 | 0,244 | 0,056 | 13,30 | 8840,78 | 1146,32 | 9987,10 | 19,46 | 437,80 | 408,80 |
| | N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | σ | 377,44 | 1,28 | 0,214 | 0,018 | 3,41 | 4135,74 | 1125,17 | 5233,51 | 5,89 | 166,22 | 186,22 |

Tabelle 21: Mittelwerte und Standardabweichung kinetischer Parameter getrennt nach Geschlecht für adipöse Patienten

#### 4.1.4.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei adipösen Patienten für $k_a$ und $t_{max}$

Für nahezu alle kinetischen Parameter werden bei Adipösen multimorbiden älteren Patienten keine geschlechtspezifischen Unterschiede beobachtet. Der größte Unterschied wird für $k_a$ festgestellt. Adipöse Frauen weisen einen etwa 43 % niedrigeren Wert für $k_a$ auf als männliche adipöse Patienten. Das bedeutet der Arzneistoff wird von adipösen, älteren, multimorbiden Männern nahezu doppelt so schnell resorbiert als von Frauen. Ein weiterer relativer Unterschied liegt für $t_{max}$ vor. Weibliche adipöse Patienten erreichen den Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration rund 33 % später als männliche adipöse Patienten.

Da der Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration abhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit des Arzneistoffes ist, lässt sich der geschlechtsspezifische Unterschied für $t_{max}$ durch die Feststellung der oben beschriebenen geringeren Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten für weibliche Patienten begründen. Bei geringerer Resorptionsgeschwindigkeit wird auch die maximal das Plasmakompartiment erreichende Arzneistoffmenge zu einem späteren Zeitpunkt erreicht.

#### 4.1.4.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei nicht-adipösen Patienten für $c_{max}$, $k_a$, $AUC_{(0-t)}$, $V_d$ und $Cl_{tot}$

Große geschlechtabhängige Unterschiede zeigen sich bei nicht-adipösen Patienten für die kinetischen Parameter $c_{max}$, $k_a$, $AUC_{(0-t)}$, $V_d$ und $Cl_{tot}$. Durchschnittlich liegen $c_{max}$ nicht-adipöser Frauen rund 81 % und $AUC_{(0-t)}$ 32 % höher als bei männlichen Patienten dieser Gruppe. Die mittleren Werte der Absorptionsgeschwindigkeitskonstante, des Verteilungsvolumen und der Gesamtclearance für ältere, nicht-adipöse, multimorbide Frauen liegen 62 %, 43 % und 46 % unter denen der Männer.

Aufgrund der Tatsache, dass die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve in gewisser Weise von der maximal erreichten Plasmakonzentration abhängt, lässt sich erklären weshalb für die Gruppe

nicht-adipöse weiblicher Patienten die Werte beider Parameter über denen männlicher Patienten liegen.

Wie oben bereits festgestellt, ist das durchschnittliche Verteilungsvolumen nicht adipöser Frauen wesentlich geringer als das der Männer. Die Celecoxib-Plasmaspiegel stehen in Abhängigkeit vom tatsächlich vorhandenen Verteilungsvolumen des Arzneistoffes. Je größer das Verteilungsvolumen, desto niedriger wird die im Arzneistoff-Konzentration im Plasma sein und umgekehrt. Daher ergibt sich aus dem geringeren Verteilungsvolumen nicht-adipöser Frauen automatisch höhere Plasmakonzentrationen, was sich in der für diese Frauen durchschnittlich höheren $c_{max}$ und $AUC_{(t-\infty)}$ zeigt.

Bei nicht-adipösen Patienten sind die oben genannten Geschlechtsunterschiede der Absorptionskinetik noch deutlicher ausgeprägt. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass die Arzneistoffresorption bis zum Zielkompartiment, Blutplasma bei diesen Patienten gerichteter erfolgt als bei Individuen mit hohem Körperfettgehalt. Da bei Vorliegen einer Adipositas der relative Körperfettanteil entscheidend höher ist als bei nicht Adipösen, wird das lipophile Celecoxib bei den Resorptionsvorgängen günstigerweise nicht ausschließlich in das Plasmakompartiment, sondern ebenso in das Körperfettkompartiment verteilt. Dies würde auch erklären, weshalb die Resorptionsgeschwindigkeit nicht-adipöser Patienten durchschnittlich dreimal so schnell abläuft, wie bei adipösen Patienten mit bedeutend höherem Körperfettanteil. Die Ausprägung der Geschlechtsunterschiede zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten für $k_a$ dürfte ebenso auf den jeweils höheren Körperfettanteil der Frauen zurückzuführen sein. Nicht-adipöse Frauen weisen eine rund 30 % höhere Körperfettmasse, adipöse Frauen eine rund 10% höhere Fettmasse auf, als Männer.

Gemäß dem Zusammenhang $Cl_{tot} = k_e \cdot V_d$ ist einleuchtend, dass sich das für $V_d$ bestehende Verhältnis auch in der Gesamtclearance $Cl_{tot}$ wiederspiegelt, welche ebenfalls für nicht-adipöse Frauen im Vergleich zu Männern erniedrigt ist. Die gefundenen Geschlechterdifferenzen für $V_d$ und $Cl_{tot}$ haben prozentual vergleichbare Größe.

## 4.2 Weitere Parameter

Die, in dieser Studie erfassten pharmakodynamischen Parameter, physiologische Faktoren und Anzahl der eingenommenen Arzneimittel dienten der Überprüfung möglicher Einflüsse dieser Faktoren auf die ermittelten kinetischen Eigenschaften des Arzneistoffes Celecoxib und der Prüfung einer potentiellen Beeinflussung der dynamischen Parameter durch die Medikation mit Celecoxib.

### 4.2.1 Pharmakodynamische Zielparameter Pulsfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck mit und ohne Celecoxib

Wie in den Ergebnissen unter 3.1.3 aufgeführt, wurden keine signifikanten Unterschiede dieser pharmakodynamischen Parameter mit oder ohne die Einnahme von Celecoxib ermittelt. Hierbei ist anzumerken, dass bei der Analyse des möglichen Einflusses von Celecoxib auf diese Parameter nur 11 der 15 Studienteilnehmer ausgewertet werden konnten, da bei den restliche 4 Patienten die

Messungen abgelehnt wurden oder nicht protokollgemäß durchgeführt werden konnten. Bei einer Fallzahl von 11 Patienten können mit einer Power von 80 % Unterschiede von 0,806 Standartabweichung aufgedeckt werden. Die Aussage, dass Celecoxib diese Parameter nicht beeinflusst sollte vor diesem Hintergrund betrachtet werden.

#### 4.2.1.1 Pulsfrequenz

Der Normbereich eines Erwachsenen wird in der gängigen Fachliteratur mit 60 bis 80 Schlägen pro Minute angegeben. Die mittlere Pulsfrequenz der Studienpatienten betrug ohne 80,00 [bpm] und mit Celecoxib 80,71 [bpm]. Somit liegt die Pulsrate der untersuchten, multimorbiden, älteren Patienten am oberen Bereich der für Erwachsene angegebenen Norm, mit und ohne Celecoxib. Diese Tatsache verwundert kaum, nachdem bekannt ist, dass im Alter die Gefäßelastizität abnimmt und daher die Fortleitungsgeschwindigkeit der Druckwelle, also die Frequenz zunimmt[73)]. Es ist aber erwähnenswert, dass durch eine Einzeldosis Celecoxib kein signifikanter Effekt auf die Gefäßelastizität festgestellt werden konnte.

#### 4.2.1.2 Blutdruck

Die Normwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sind für Erwachsene in der Fachliteratur mit 110 –140 [mmHg] und 50 – 85 [mmHg] angegeben. Der mittlere systolische Blutdruck der Studienpatienten betrug ohne 128,45 [mmHg] und mit COX-2-Inhibitor 125,71 [mmHg] und liegt damit gut innerhalb des angestrebten Bereiches. Dies kann ebenso für die diastolische Blutdruckwerte der Studienpatienten behauptet werden, welche 70,64 [mmHg] ohne und 67,43 [mmHg] mit Celecoxib betragen. Für diesen pharmakodynamischen Parameter zeigte sich ebenso keine signifikante Veränderung durch die Studienmedikation. Eine ähnliche, nicht signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks bei Medikation mit Celecoxib wurde 2003 von Cho et al. bei Auswertung der Daten älterer Patienten beobachtet[14)].

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass bis auf zwei Männer, alle Patienten eine, in den meisten Fällen komplexe, antihypertensive Therapie erhielten. Einer der beiden Patienten ohne antihypertensive Therapie gehört zu den 4 Studienteilnehmern, für die keine protokollgemäße Bestimmung der dynamischen Parameter durchgeführt werden konnte. D.h. 10 der hier ausgewerteten Patienten erhielten einer antihypertensive Therapie. Die betreffenden 10 Patienten erhielten im Mittel 2,4 also rund 2 verschiedene Arzneimittel zur Bluthochdrucktherapie. Dies könnte ein Hinweise dafür sein, dass Celecoxib bei multimorbiden älteren Patienten nicht zu einer feststellbaren Interaktion mit den diversen Antihypertensiva führt. Die eingesetzten Antihypertensiva gehörten zu den Arzneistoffklassen der $\beta$-Blocker, Calciumantagonisten, Nitrate, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, zentraler $\alpha_2$-Rezeptorantagonisten sowie Schleifendiuretika und Benzothiadiazine.

## 4.2.2 Physiologische Faktoren Body Mass Index, Körperfettmasse, Alter, Zahl der durch Krankheiten betroffenen Körpersysteme und Zahl der eingenommenen Arzneimittel

### 4.2.2.1 Body Mass Index

Der durchschnittliche BMI älterer Multimorbider Patienten (26,84 [kg/m$^2$]) unterscheidet sich um 8 % von dem jüngerer Erwachsener, der nach Ergebnissen der Mikrozensus-Befragung im Mai 2003, aktualisiert im Jahr 2004 mit 24,78 [kg/m$^2$] angegeben wird und um 1,67 % von dem älterer Personen, welcher mit 26,40 [kg/m$^2$] angegeben wird[103)]. Angesichts dieser Differenz scheinen sich multimorbide, ältere Personen hinsichtlich des BMI nicht von dem Durchschnitt der Gesamtheit dieser Altersklasse zu unterscheiden. In dieser Arbeit aufgezeigte Trends, die auf Beziehungen zum BMI basieren, wie z.B. Angaben über adipöse und nicht-adipöse Patienten sind daher vermutlich auf die Gesamtheit älterer Personen übertragbar.

### 4.2.2.2 Körperfettmasse

Über die Körperfettmasse kann aufgrund zu verschiedener Arten der Ermittlung und fehlender Angaben zur betrachteten Altersgruppe kein verlässlicher Bezug hergestellt werden. Der Bezug soll deshalb über den vom Körperfettgehalt direkt abhängigen Body Mass Index hergestellt werden.

Die Erkenntnis, dass möglicherweise große Unterschiede zwischen adipösen und nicht-adipösen älteren Patienten hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften eines lipophilen Arzneistoffes aus der Klasse der COX-2-Inhibitoren existierten, ist um so bedeutungsvoller, da in den letzten Jahrzehnten die Zahl von übergewichtigen und adipösen Menschen in den westlichen Industrienationen stetig zunimmt[4)]. Über die Hälfte der Bevölkerung ist mindestens übergewichtig, etwa 20 % davon sind als adipös zu bezeichnen[5)]. Darüber hinaus ist ein deutlicher Anstieg von Übergewicht und Adipositas im Altersgang zu beobachten[5)]. Bei den über 60-Jährigen ist Adipositas bei Frauen häufiger[4)]. Bei vorliegendem Übergewicht treten häufig eine Reihe weiterer Erkrankungen auf, nicht zuletzt Wirbelsäulen-, Hüft- und Kniegelenksschmerzen, welche teilweise direkt auf das Übergewicht zurückzuführen sind[4)], welche üblicherweise mit NSAIDs bzw. COX-2-Inhibitoren, wie Celecoxib therapiert werden. An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass in bisherigen Studien, auch wenn speziell ältere Patienten untersucht wurden, ausschließlich Personen mit normalem Körpergewicht, d.h. mit einem Body Mass Index im Normbereich eingeschlossen wurden, weshalb bisher keine Hinweise auf pharmakokinetische Unterschiede zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten erkannt werden konnte. Dies stellt möglicherweise einen Grund für die uneinheitliche Datenlage zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Celecoxib bei älteren Menschen und die darauf basierenden Therapieempfehlungen dar.

#### 4.2.2.3 Alter

Rund 74,07 Jahre betrug das durchschnittlich Alter der Studienteilnehmer. Im Rahmen der Studie konnten als altersabhängige kinetische Parameter für Celecoxib die in Abschnitt 4.1 diskutierte Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, die $AUC_{(t-\infty)}$ und die $MRT_{(0-\infty)}$ ermittelt werden. Ansonsten bestehen offensichtlich keine altersabhängige Unterschiede für die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes Celecoxib. Aufgrund der bisherigen Datenlage ist ebenso ein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten fraglich. Es scheint sich abzuzeichnen, dass die Unterschiede in den kinetischen Eigenschaften dieses Arzneistoffes vielmehr von dem Vorliegen einer Adipositas bzw. in Abhängigkeit davon, vom Geschlecht des Patienten abhängig sein könnten, als vom Alter.

#### 4.2.2.4 Zahl der betroffenen Körpersysteme

Gemäß ICD 10 waren bei einem Patienten durchschnittlich 5,80 Körpersysteme von Krankheiten betroffen, weshalb die Patienten als multimorbide eingestuft wurden. Bisher wird Multimorbidität im Zusammenhang mit dem Alter zwar erwähnt, dennoch gibt es keine harten Kriterien, ab wann ein Patient, oder älterer Mensch als multimorbide einzustufen ist[92)]. Eine bisher gängige Definition für Multimorbidität ist das gleichzeitige Auftreten mehrerer chronischer oder akuter Krankheiten o.ä. medizinische Zustände bei einem Menschen[92)]. Fraglich bleibt bei dieser Beschreibung, welche altersphysiologischen Veränderungen ab welchem Grad, als Erkrankungen einzustufen sind und ab welcher Anzahl Erkrankungen tatsächlich von Multimorbidität gesprochen werden kann, wenn man die kombinierte Form der Multimorbidität, bei der die bestehenden Krankheiten einen ursächlichen Zusammenhang untereinander aufweisen, berücksichtigt. Aus diesem Grund wurden in der durchgeführten Studie multimorbide Patienten nach folgenden Kriterien ausgewählt. Ein Patient wurde als multimorbide charakterisiert, wenn Erkrankungen bestanden, die 4 oder mehr verschiedene Körpersysteme betrafen. Die betroffenen Körpersysteme wurden ermittelt gemäß der nach ICD 10 klassifizierten Diagnosen, welche eindeutig einem Körpersystem zugeordnet werden konnten. Der Status Erkrankung wurde akzeptiert, wenn zusätzlich zur Diagnose eine entsprechende medikamentöse Behandlung bestand. Hiermit wurde das Patientenkollektiv der Studie sehr sorgfältig gewählt, wodurch die Ermittlung der kinetischen Parameter nicht durch zu große interindividuelle Unterschiede beeinflusst wurde.

#### 4.2.2.5 Anzahl der eingenommenen Arzneimittel

Ein Studienteilnehmer nahm durchschnittlich 10,47 verschiedene Arzneimittel ein, Celecoxib nicht mit berücksichtigt. Studienteilnehmer die eine Begleitmedikation erhielten, für die eine Wechselwirkung mit bekannter Wechselwirkung mit Celecoxib bekannt ist wurden ausgeschlossen. Vorteilhaft war die relativ einheitliche Begleitmedikation der Patienten, da im Klinikum-Nürnberg nur bestimmte Wirkstoffe zur Behandlung diverser Erkrankungen eingesetzt werden, so dass trotz der großen Anzahl von, im

Mittel zehn eingenommenen Wirkstoffen, die Ermittlung der kinetischen Parameter von Celecoxib nicht durch zu divergente Begleitmedikation der einzelnen Studienteilnehmer beeinflusst wurde.
Wie in den Ergebnissen unter 3.1.4.5 beschrieben entfallen 2,33 der durchschnittlich 10,47 pro Patient eingenommenen Arzneimittel auf Antihypertonika. Unter Berücksichtigung aller Herz-Kreislauf Medikamente, 35 Antihypertonika, 3 Herzglykoside, 7 Thrombozytenaggregationshemmer und 8 Antikoagulantien, erhielt ein Patient rund 3,5 Arzneimittel zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Aufgrund der verabreichten Arzneimittel zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der gemäß ICD 10 gestellten Diagnosen der einzelnen Patienten wird klar erkennbar, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv um Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen handelt. Dennoch traten bei der Einzelgabe von 200 mg Celecoxib auch bei dieser Patientengruppe weder eine Beeinträchtigung des Kardiovaskularsystems in Form unerwünschter Wirkungen, noch eine negative Beeinflussung anhand des gemessenen Blutdrucks und der Pulsrate auf. Es kann daher geschlussfolgert werden, dass bei der untersuchten Patientengruppe mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse die bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen keine Kontraindikation für die Gabe von Celecoxib darstellten.

### 4.2.3 $Cl_{Crea}$ nach Cockgroft und Gault

Die errechnete Creatinin-Clearance wird hier mit aufgeführt, da sie ein häufig zitierter Parameter ist, der zur Einschätzung kinetischer Eigenschaften eines Arzneistoffes benutzt werden kann[71)]. Gerade bei geriatrischen Patienten wird die renale Funktionseinschränkung als pharmakologischer Parameter von zentraler Bedeutung angesehen[71)]. In Lehrbüchern wird darauf hingewiesen, dass schon bei geringgradiger Niereninsuffizienz mit einer deutlichen Einschränkung der totalen Clearance zu rechnen ist. In diesem Zusammenhang wird häufig die Creatinin-Clearance als Funktionsparameter für die Nierenleistung herangezogen. Auch die Dosisfindung bei älteren Patienten erfolgt häufig anhand dieses Parameters. Es wurde bereits gezeigt, dass hierbei die Verwendung der nach Cockgroft und Gault berechneten $Cl_{Crea}$ geeigneter ist[70)]. Leider kann in dieser Studie keinerlei Zusammenhang der errechneten $Cl_{Crea}$ mit den pharmakokinetischen und auch nicht mit sonstigen Parametern festgestellt werden. Verwunderlich ist auch, dass diese nicht mit der für den Arzneistoff berechneten $Cl_{tot}$ korreliert. Der Spearmansche Korrelationskoeffizient für diesen Zusammenhang berechnet sich zu $r = -0{,}071$ für $n = 15$. Für diesen Koeffizienten kann ein, aufgrund des detektierbaren Signifikanzniveaus fälschlicherweise nicht signifikanter Zusammenhang ausgeschlossen werden.

### 4.2.4 Post-Hoc ermittelte physiologische Faktoren BCM, FFM, ECM, TBW und ECW

Für alle hier diskutierten Faktoren konnten mit dem Mann-Whitney-U-Test bei den Studienteilnehmern signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden. Dennoch ergaben sich auch für diese Faktoren keinerlei signifikante Zusammenhänge mit den pharmakokinetischen Arzneistoffeigenschaften.

Obwohl sich das mittlere Körpergewicht der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer nur um rund 16 % unterscheidet, liegen für die Körperzellmasse, die fettfreie Masse, die extrazelluläre Masse, das Körperwasser und das extrazelluläre Wasser Unterschiede von über 35 % vor.
Wie in Abschnitt 4.1.1 bereits angedeutet sind deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede für die kinetischen Parameter in der Gruppe nicht-adipöser Patienten zu beobachten. Für diese kinetischen Parameter könnten physiologische Einflussfaktoren existieren, wie der Körperfettgehalt bei adipösen Patienten, die sich bei den Geschlechtern stark unterscheiden. Da für oben genannte Parameter signifikante geschlechtspezifische Unterschiede nachgewiesen werden konnten, liegt es nahe, hier nach einem Bezug zu dem unterschiedlichen kinetischen Verhalten der Substanz zu suchen. Wird der Einfluss des Körperfettgehaltes auf das Verteilungsverhalten des Wirkstoffes bei nicht-adipösen Patienten vernachlässigbar, könnten die hier aufgeführten physiologischen Faktoren die entscheidenden Einflussfaktoren für das Substanzverhalten darstellen.
Wird davon ausgegangen, dass Celecoxib sich aufgrund seiner Lipophilie bevorzugt in lipophile Bereiche des Körpers verteilt und sich nur ein gewisser Anteil der protonierter Substanz in wässriges Milieu verteilt, kann das bei Frauen nachweislich geringere Verteilungsvolumen mit dem geringeren Anteil aktiver Körperzellmasse, extrazellulärer Masse sowie dem geringeren gesamten und extrazellulären Körperwasser begründet werden. In Folge des geringeren Verteilungsvolumens ergeben sich für Frauen höhere maximale Plasmakonzentrationen und Flächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. Geht man davon aus, dass die Eliminationsgeschwindigkeit der Substanz unter anderem vom relativen Körperfettanteil abhängt und dass Stoffwechselprozesse bei guten Hydratationszustand der Zellen optimaler ablaufen, erklärte sich die niedrigere $k_e$ und damit die geringere Eliminationsgeschwindigkeit der Frauen durch deren geringere fettfreie Masse und deren geringeres Gesamt- und Extrazellulärkörperwasser. Aus dieser niedrigeren Eliminationsgeschwindigkeitskonstanten der Patientinnen ergibt sich entsprechend für Frauen eine längere Halbwerstzeit und mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes im Organismus. Weshalb Frauen die maximale Plasmakonzentration innerhalb kürzerer Zeit erreichen, obgleich deren Absorptionsgeschwindigkeit geringer ist könnte teilweise bedingt sein durch das geringere Verteilungsvolumen verglichen mit dem der Männer. Dieser Einflussfaktor scheint gegenüber dem der Absorptionskonstante zu überwiegen. Die geringere $k_a$ der Frauen wiederum könnte von dem geringeren Hydratationszustand aufgrund des geringeren Körperwassers herrühren. Da sämtliche Diffusionsvorgänge bei geringeren Volumina langsamer ablaufen, wie aus dem 1. Fickschen Gesetz ersichtlich. Bei einer Gesamtbetrachtung können die, für nicht-adipöse, ältere, multimorbide Männer und Frauen unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes Celecoxib plausibel anhand der hier aufgeführten physiologischen Unterschiede erklärt werden.

## 4.3 Zusammenhänge pharmakokinetischer Parameter mit pharmakodynamischen Parametern sowie mit physiologische Faktoren und der Anzahl eingenommener Arzneimittel

Durch die begrenzte Fallzahl ist zwar die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie limitiert, doch fällt bei einem Vergleich der Fallzahlen anderer Kinetikstudien an älteren Menschen für die Arzneistoffklasse der NSAIDs eine durchschnittlich noch geringere Fallzahl auf. Diese Aussage

basiert auf einer MedLine Suche zu dem Thema Pharmakokinetik von NSAIDs bei älteren Patienten. Beispiele für Fallzahlen solcher Studien sind die Veröffentlichungen von Skeith et al.[82)] mit 11, Shin et al.[81)] mit 5, McElnay et al.[54)] mit 12, Berry et al.[6)] mit 10, Jones et al.[40)] mit 10, Kajiyama et al.[41)] mit 7 und Hamdy RC et al.[35)] mit 9 Patienten, um nur einige zu nennen. Erwähnenswert ist, dass bei der Suche in PubMed mit dem Suchbefehl 'pharmacokinetics AND elderly [TI] AND (Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal)' nahezu die Gesamtzahl pharmakokinetischer Studien, deren Teilnehmer tatsächlich 65-jährige oder ältere Personen waren bis Mitte der 90-iger Jahre durchgeführt wurden. Danach ist offenbar das Interesse für dieser Bevölkerungsschicht in klinischen, speziell in Pharmakokinetikstudien stark abgeflacht. Eine mögliche Ursache hierfür könnten auch geringere Budgets für Untersuchungen dieser Art sein. Nachdem der Großteil der Konsumenten dieser Arzneistoffklasse die ältere Bevölkerungsschicht darstellt sind Untersuchungen, wie die hier durchgeführte Studie, um so wertvoller. Künftig sollte daher diese Personengruppe wieder mehr in den Focus der Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln gestellt werden. Weiterhin ist zu beachten, dass in keiner der Studien, aus der im Rahmen dieser Arbeit erfolgten systematischen Suche multimorbide, ältere Patienten untersucht wurden. Die untersuchten Patienten waren ältere Probanden, maximal wurden Patienten mit einzelnen Funktionseinschränkungen des Leber- bzw. Nierensystems, oder Patienten mit der entsprechenden Indikation für die Gabe eines NSAID gewählt.

Bei einer Untersuchung an multimorbiden, älteren Patienten stellt nicht das Vorhandensein solcher Patienten ein Problem dar. Die Patientengruppe ist einerseits ethisch und andererseits technisch bedeutend schwieriger zugänglich, als nicht multimorbide ältere Patienten. Darüber hinaus bestehen für ein solche Patientenkollektiv wesentlich höheren Risiken, verbunden mit einem erheblich höherer Zeitaufwand für solche Untersuchungen.

Die hier durchgeführten Studie liefert der Wissenschaft neue Befunde hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Celecoxib sowie deren Beeinflussung durch diverse physiologische Faktoren und Zusammenhänge mit dynamischen Parametern bei älteren multimorbiden Patienten.

### 4.3.1 Signifikante Korrelationen

Nachfolgend sollen die unter den Ergebnissen in Abschnitt 3.1.5.1 ermittelten signifikanten Korrelationen anhand möglicher zugrundeliegender Mechanismen erklärt und diskutiert werden.

#### 4.3.1.1 Zusammenhang Alter – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration

Mittels Regressionsanalyse konnte folgender interessanter Zusammenhang festgestellt werden. Bei einer Verringerung vom Mittelwert des Patientenalters um 0,116 Jahre ist mit einer Zunahme der $t_{max}$ um 1 Stunde zu rechnen (Konfidenzintervall 95% mit den Grenzen 4,05 bis 17,14 [h]).

Die Angaben zum Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration reichen in der Literatur von 1 bis 4 Stunden. Laut deutscher Fachinformation Celebrex® 200 mg wird diese bei

Erwachsenen nach 2 bis 3 Stunden erreicht, aus Zulassungsstudien zur Pharmakokinetik, Populationspharmakokinetik und Arzneimittelinteraktion wird ein Zeitraum von 1 bis 3 Stunden angegeben, in der ABDA-Datenbank ist $t_{max}$ mit 2,8 Stunden und in der Veröffentlichung von Davies et al.[16)] mit 2 bis 4 Stunden angegeben. Anhand dieser Literaturangaben kann man eine mittlere $t_{max}$ von 2,58 Stunden errechnen. In der durchgeführten Studie betrug die Zeit bis zum erreichen der maximalen Plasmakonzentration im Mittel 1,98 Stunden, mit einer Streubreite für $t_{max}$ von 0,67 bis 3,8 Stunden. Der mittlere Wert für $t_{max}$ aus Literaturangaben liegt somit rund 30% höher als der bei multimorbiden älteren Patienten ermittelte.

In bisherigen Untersuchungen wurde laut veröffentlichter Literatur kein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration beschrieben. Dies muss aber nicht heißen, dass dieser Zusammenhang nicht für multimorbiden Patienten ab einem Alter von 65 Jahren existiert.

Gemeinhin kann bei älteren Patienten ein erhöhter Magen pH, verzögerte Magenentlehrung, verringerte gastrointestinale Motilität und Durchblutung angenommen werden[77)]. Unter Berücksichtigung dieser altersbedingten physiologischen Veränderungen würde man eine veränderte Absorptionskinetik älterer Patienten erwarten. Dennoch ist bekannt, dass die intestinale Absorption der meisten Arzneistoffe im Alter unverändert ist[90)]. Um das intestinale Absorptionsverhalten von Celecoxib zu überprüfen wurde im Folgenden die Absorptionscharakteristik sowie die Absorptionskinetikkonstante betrachtet.

Zur Ermittlung der Resorptionscharakteristik wurde, unter Voraussetzung eines Einkompartimentmodels für die Arzneistoffabsorption und der Kenntnis von $k_e$, die Wagner-Nelson-Beziehung benutzt. Diese erhält man nach Einsetzten des Resultats der integrierten Eliminationsgeschwindigkeitsgleichung zum Zeitpunkt $t_n$ $\int_{t=0}^{t_n} dM_E = M_{E(t_n)} = k_e \cdot V_d \cdot \int_{t=0}^{t_n} C_P \cdot dt$ in die Massenbilanz $M_a = f \cdot M_0 - M_G - M_{G_f} = M_P + M_E$. Die Wagner-Nelson-Beziehung lautet demnach $M_{a(t_n)} = V_d \cdot C_{P(t_n)} + k_e \cdot V_d \cdot \int_{t=0}^{t_n} C_P dt$, wobei $M_{a(t_n)}$ die zum Zeitpunkt $t_n$ resorbierte Arzneistoffmasse, $V_d$ das Verteilungsvolumen, $C_{P(t_n)}$ die Arzneistoff-Plasmakonzentration zum Zeitpunkt $t_n$ und $\int_{t=0}^{t_n} C_P dt$ die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt $t = 0$ bis $t_n$ darstellt. Als Maximalwert $M_{a(\max)}$ zur Zeit t = ∞ resultiert $M_{a(\max)} = f \cdot M_0 = k_e \cdot V_d \cdot AUC_{(0-\infty)}$. Die Werte für $M_{a(max)}$ wurden für alle Patienten anhand dieser Formel berechnet. Die Berechnung für Patient Nummer 1 ist hier exemplarisch dargestellt.

$$M_{a(\max)Pat01} = k_e \cdot V_d \cdot AUC^{\infty}\left[\frac{1}{h} \cdot l \cdot \frac{ng \cdot h}{ml}\right] =$$
$$0{,}143 \cdot 624{,}00 \cdot 2238{,}92 \left[\frac{l \cdot ng}{10^{-3} l}\right] =$$
$$= 199783{,}31[\mu g] = 199{,}78[mg]$$

Die maximal resorbierte Arzneistoffmasse oraler Applikation einer Hartgelatinekapsel 200 mg Celecoxib konnte mit durchschnittlich 200,31 mg (σ = 1,04; Varianz = 1,09) ermittelt werden. D.h. auch bei multimorbiden geriatrischen Patienten kann von einer vollständigen Arzneistoffresorption ausgegangen werden. Zur Veranschaulichung sind die Resorptionsverläufe aller 15 Patienten in Abbildung 30 dargestellt.

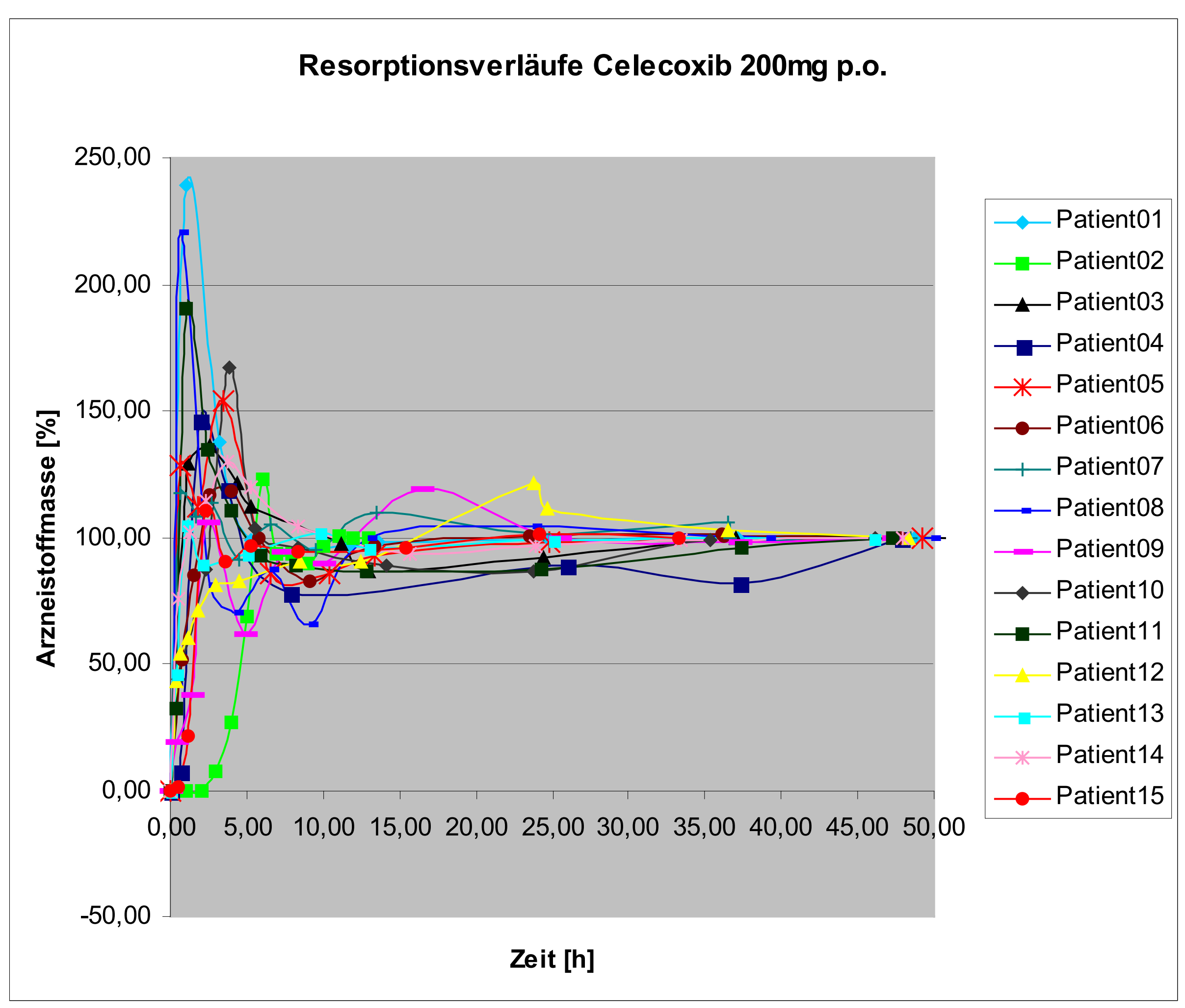



Abb. 30: Kurvenschar Resorptionsverläufe der 15 Studienteilnehmer

Aus Gleichung $t_{\max} = \frac{1}{k_a - k_e} \cdot \ln\left(\frac{k_a}{k_e}\right)$ geht die Abhängigkeit der Zeit der maximalen Plasmakonzentration von der Absorptions- und Eliminationsgeschwindigkeitskonstante hervor, unter der Annahme, dass $k_a$ und $k_e$ über den gesamten Untersuchungszeitraum konstant bleiben. Für die Studienteilnehmer konnte eine mittlere $k_a$ von 0,579 [$h^{-1}$] ermittelt werden. Die Werte reichten dabei von 0,091 bis 3,051 [$h^{-1}$]. Für jeden Patienten ist $k_a > k_e$, wobei $k_a$ mindestens 1,6 mal so groß $k_e$ ist. Die Größenverhältnisse der Konstanten sind in Tabelle 22 wiedergegeben.

| | $k_a$ [h-1] | $k_e$ [$h^{-1}$] | Faktor |
|---|---|---|---|
| Patient 01 | 0,646 | 0,143 | 4,82 |
| Patient 02 | 0,189 | 0,117 | 1,62 |
| Patient 03 | 0,237 | 0,058 | 4,09 |
| Patient 04 | 0,111 | 0,043 | 2,58 |
| Patient 05 | 0,440 | 0,099 | 4,44 |
| Patient 06 | 0,364 | 0,054 | 6,74 |
| Patient 07 | 0,613 | 0,086 | 7,13 |
| Patient 08 | 0,097 | 0,054 | 1,80 |
| Patient 09 | 1,037 | 0,058 | 17,88 |
| Patient 10 | 0,095 | 0,043 | 2,21 |
| Patient 11 | 0,091 | 0,046 | 1,98 |
| Patient 12 | 0,164 | 0,049 | 3,35 |
| Patient 13 | 3,051 | 0,171 | 17,84 |
| Patient 14 | 0,283 | 0,083 | 3,41 |
| Patient 15 | 1,263 | 0,129 | 9,79 |

Tabelle 22: Geschwindigkeitskonstanten der Patienten

Bei vorhandenen Literaturdaten zur Pharmakokinetik von Celecoxib sind Vergleichswerte für die Kinetikkonstanten jüngerer Erwachsener weder angegeben noch berechenbar. Für das Vorliegen des diskutierten Zusammenhangs einer Abnahme der Plasmaspiegel-Maximumzeit mit zunehmendem Alter würde man für jüngere Patienten einen niedrigeren Mittelwert für $k_a$ erwarten, wodurch $t_{max}$ später erreicht würde.

Aufgrund der Feststellung, dass die mittlere $t_{max}$ für ältere, multimorbider Patienten kleiner ist als die durchschnittlich für Erwachsene angegebene und der Kenntnis der Absorptionskinetikkonstanten der Studienpatienten könnte man ein günstigeres Absorptionsprofil der untersuchten Patienten annehmen. Hypothetisch könnte der bei älteren Menschen höhere pH-Wert des Magens einen begünstigenden Einfluss auf die Arzneistoffabsorption darstellen. Hierdurch könnte eine Verschiebung des Dissoziationsgrades von Celecoxib stattfinden, so dass ein nicht vernachlässigbarer Anteil des Arzneistoffes schon im Magen und dadurch nach kürzerer Zeit resorbiert wird. Die Abhängigkeit des Dissoziationsgrades $\alpha$ vom pH für basische Substanzen, wie Celecoxib wird durch $\alpha = \frac{1}{1+10^{pH-pK_a}}$ beschrieben. Geht man beispielsweise bei normalen Erwachsenen von einem pH-Wert des Magens von 1 und bei älteren Menschen von 3 aus liegt Celecoxib im Magen jüngerer Menschen zu 100% dissoziiert vor, bei älteren Menschen zu etwa 99%. Dieser marginale Unterschied stellt vermutlich keinen maßgeblichen Faktor für die günstigere Resorption des Arzneistoffes bei älteren, multimorbiden Patienten dar. Dennoch sollte erwähnt werden, dass 10 der 15 Studienteilnehmer regelmäßig den Protonenpumpenhemmer Pantoprazol einnahmen. In wie fern die Einnahme dieses

Arzneistoffes den diskutierten Zusammenhang beeinflusst, kann nur spekuliert werden, da nicht bekannt ist ob eine Therapie mit Pantoprazol, welches eine sehr kurze Halbwerstzeit besitzt, den Basalwert des Magen-pH so erhöht, dass ein Einfluss auf den Dissoziationsgrad von Celecoxib nicht mehr vernachlässigbar ist. Darüber hinaus erfolgte die Einnahme der Studienmedikation nüchtern und in zeitlich ausreichendem Abstand vor Einnahme der Begleitmedikation. Die letzte Einnahme von Pantoprazol erfolgte etwa 24 Stunden vor Einnahme der Studienmedikation.

Weiterhin muss angenommen werden, dass bei Sulfonamidarzneistoffen auch der ionisierte Anteil befähigt ist, Barrieren zu durchdringen, wenn auch langsamer als der nichtionisierte Anteil[85]. Die hierdurch erreichte Geschwindigkeit der Resorption bei älteren Patienten muss entscheidender zu dem schnelleren Erreichen von $t_{max}$ beitragen. Unter Berücksichtigung des Dissoziationsgrads am Resorptionsort, wird bei der Konzentration des Arzneistoffes am Resorptionsort $c_G$ zwischen ionisiertem und nichtionisiertem Anteil unterschieden $c_G = (1-\alpha)\cdot c_{G(ud)} + \alpha \cdot c_{G(d)}$. Für die Resorptionsgeschwindigkeitsgleichung erhält man demnach $\frac{dM_a}{dt} = -\frac{dM_G}{dt} = \frac{A_m \cdot K_V}{h \cdot V_G}\cdot\left[D_{ud}\cdot(1-\alpha)+D_d\cdot\alpha\right]\cdot M_G = k_a \cdot M_G$. Wobei $M_a$ die resorbierte Arzneistoffmasse, $M_G$ die im Gastrointestinallumen in Lösung gegangene Arzneistoffmasse, $A_m$ die Membranfläche, $K_V$ den Verteilungskoeffizienten, $h$ die Membrandicke, $V_G$ das Flüssigkeitsvolumen im Gastrointestinallumen, $D_{ud}$ den Diffusionskoeffizient des nichtionisierten Substanzteils und $D_d$ den Diffusionskoeffizient des ionisierten Substanzteils angibt. Aus dieser Gleichung geht hervor, dass $k_a$ von weiteren möglicherweise im Alter veränderten Faktoren, $A_m$, $K_V$, $h$ und $V_G$ abhängt. Hierbei darf angenommen werden, dass der Verteilungskoeffizient des Arzneistoffes unverändert bleibt. Für $V_G$ kann eine Verringerung, aufgrund des allgemein geringeren Flüssigkeitsvolumens älterer Patienten[90] angenommen werden. Eine Verringerung von $V_G$ würde zu einer erntsprechenden Verringerung der in Lösung gegangenen Arzneistoffmasse führen, wodurch aber der Einfluss auf $k_a$ nivelliert würde. $M_G$ ist außerdem abhängig vom pH-Wert des Flüssigkeitsmediums. Durch einen erhöhten Magen-pH älterer Menschen würde sich die Löslichkeit von Celecoxib mit $pK_S$ = 11,1 verbessern, was aber, wie oben gezeigt nicht automatisch zu einer Erhöhung der resorbierten Arzneistoffmenge führen muss.

Vorstellbar wäre somit eine im Alter erhöhte gastrointestinale Permeabilität durch altersbedingte Veränderungen der Membrandicke $h$. Ursache der erhöhten Membranpermeabilität stellen möglicherweise die für hohes Alter beschriebenen Strukturveränderung von Proteinen oder deren Modifikation durch Glycosilierung und Oxidation dar[89]. Die Richtigkeit dieser Überlegungen vorausgesetzt würden sich beide Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffes aufgrund der erhöhten Membranpermeabilität vergrößern. Dies führte zu einer Vergrößerung von $k_a$, womit sich ebenfalls eine erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit ergäbe. Die Membranpermeabilität könnte somit den entscheidenden Einflussfaktoren für eine mit dem Alter abnehmende Plasmaspiegel-Maximumzeit darstellen.

#### 4.3.1.2 Zusammenhang Alter - Fläche unter der Konzentrationszeitkurve vom Zeitpunkt der letzten Messung bis Unendlich $AUC_{(t-\infty)}$

Bei Betrachtung des Streudiagramms in Abschnitt 3.1.5.2 fällt auf, dass die Patienten Nummer 4, 6 und 10 deutlich höhere $AUC_{(t-\infty)}$ aufweisen als die übrigen Patienten. Ein nutritiv-toxischer Leberschaden bei Patient Nummer 6 und Adipositas der beiden anderen Patienten stellen wahrscheinlich die Ursache der erhöhten $AUC_{(t-\infty)}$ dar.
Der beispielhafte Fall der Auswirkung eines Leberschadens auf kinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffes wurde weiter oben, in Abschnitt 4.1.1.4 diskutiert. Weiterhin ist bemerkenswert, dass die adipösen Patienten 4 und 10 höhere $AUC_{(t-\infty)}$ und $t_{1/2}$ aufweisen als der Patient mit Leberschaden.
Der BMI der Patienten 4 und 10 beträgt jeweils 32 und 37 kg/m$^2$ mit einem Köperfettanteil von 29,9 und 42,7 kg bei einem Gesamtkörpergewicht von 102,3 und 98,0 kg. Gemäß der Klassifizierung der WHO liegt demnach bei Patient 4 eine Adipositas ersten Grades und für Patient 10 eine Adipositas zweiten Grades vor. Der mittlere BMI und Körperfettanteil der übrigen Patienten beträgt 25,62 kg/m$^2$ ($\sigma$ = 3,636). Bei adipösen Patienten wurde bereits eine etwa doppelt so lange Halbwertszeit und mittlere Verweilzeit und eine ungefähr halb so große Eliminationskonstante für Celecoxib ermittelt. Ebenso konnte eine rund 169 % höhere mittlere $AUC_{(t-\infty)}$ für die Gruppe adipöser Patienten festgestellt werden. Dennoch ist hier eine Ausnahme zu vermerken. Ein männlicher Patient mit einer Adipositas zweiten Grades weist keinerlei Erhöhung der vorig genannten Parameter auf, im Gegenteil, er zeigte eine $AUC_{(t-\infty)}$ von 108,71 [ng·h/ml] und eine $t_{1/2}$ von 8,07 [h].

Aufgrund des hier diskutierten Zusammenhangs stellt sich die Frage, ob bei einem Kollektiv multimorbider, älterer Patienten immer noch von eine relativen Zunahme der Körperfettmasse gesprochen werden kann, oder ob unabhängig von den bestehenden Erkrankungen der relative Körperfettgehalt in noch höherem Alter wieder abnimmt. Durch Prüfung der Korrelationen für das untersuchte Patientenkollektiv kann dies aber ausgeschlossen werden.

#### 4.3.1.3 Zusammenhang Alter – Mittlere Verweilzeit des Arzneistoffes im Körper

Für die hier diskutierte Korrelation gelten die selben Argumente, wie für den Zusammenhang zwischen Patientenalter und $AUC_{(t-\infty)}$, da beide Parameter unter Voraussetzung der Kenntnis von $k_e$ berechnet wurden und damit rechnerisch untereinander verbunden sind.

#### 4.3.1.4 Zusammenhang Pulsfrequenz und Pulsfrequenz mit Celecoxib – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration

Die Tatsache, dass die Korrelation zu $t_{max}$ für beide Pulsraten, mit und ohne Celecoxib besteht, stützt die Erkenntnis, dass dieser dynamischen Parameter nicht signifikant durch die Einnahme des Wirkstoffes beeinflusst wird. Der Korrelationskoeffizient dieser Variablen mit Celecoxib weist mit r = 0,722 und dem Niveau $\alpha$ = 0,010 auf einen ausgesprochen starken Zusammenhang hin.

Unter Annahme des Schichtenmodells der Diffusion für die Arzneistoffresorption in den Blutkreislauf und einer erhöhten Stofftransportrate mit steigender Pulsfrequenz würde sich folgernder Einfluss der Pulsrate auf die Plasmaspiegel-Maximumzeit für einen Zeitpunkt t = n zwischen t = 0 und $t_{max}$ ergeben. Der Arzneistofftransport durch die Membran (M) erfolgt aufgrund eines Konzentrationsgefälles zwischen Donor- (D) und Akzeptorphase (A) durch passive Diffusion gemäß dem 1. Fickschen Gesetz $-\frac{dm_{aus}}{dt} = D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx}$. Wobei $-\frac{dm_{aus}}{dt}$ die Abnahme der Arzneistoffmenge außerhalb der Membran in der Donorphase darstellt, *D* den Diffusionskoeffizienten, *A* die Membranfläche und $\frac{dc}{dx}$, mit *x* als Abstand zwischen *D* und *A*, das Konzentrationsgefälle über der Membran. Durch die erhöhte Pulsfrequenz älterer Patienten ist die Strömungsgeschwindigkeit der Akzeptorphase größer, wodurch sich die Dicke der unbewegten Schicht verringert, so dass auf der Akzeptorseite Sinkbedingungen angenommen werden können und die Arzneistoffkonzentration in der Akzeptorphase $c_A = 0$ gilt. Hieraus ergibt sich für das Konzentrationsgefälle $\frac{dc}{dx} = \frac{K_V \cdot (c_D - c_A)}{h} \approx \frac{c_D}{h}$ und dadurch für die Diffusion bzw. die Resorptionsgeschwindigkeit $-\frac{dm_{aus}}{dt} = \frac{D \cdot A_m \cdot K_V}{h} \cdot c_D$ was nach Zusammenfassung der Konstanten zu einer Konstanten $k_a$ zu oben bereits beschriebener Gleichung führt $-\frac{dm_{aus}}{dt} = k_a \cdot c_D$. Dies würde aber bedeuten, dass die Arzneistoffaufnahme in das Blut mit Abnahme der unbewegten Schicht durch die höhere Pulsrate schneller erfolgt und daher $t_{max}$ abnehmen müsste, wie der für das Alter beschriebene Zusammenhang mit $t_{max}$ zeigt und auch die Tatsache einer im Alter allgemein erhöhten Pulsfrequenz bestätigen würde.

Die Schlussfolgerungen dieser Argumentation steht aber entgegen der hier diskutierten Erhöhung von $t_{max}$ bei Vorliegen höheren Pulsfrequenzen.

Für diesen Zusammenhang gibt es aus unserer Sicht keine logische Erklärung. Es sei denn, alle zugrunde gelegten physikalischen Modelle der Arzneistoffkinetik wären für multimorbide ältere Patienten nicht geeignet.

Ein weiterer Erklärungsversuch wäre die mit dem Alter abnehmende Elastizität der Gefäße. Den hier diskutierten Zusammenhang vorausgesetzt müsste der folgende Zusammenhang ebenfalls bestätigt werden können. Die Zeit bis zum erreichen von $t_{max}$ wird um so größer, je höher die Pulsfrequenz, d.h. je unelastischer die Blutgefäße, falls die Pulsfrequenz als ein Maß hierfür gelten darf. Um diesen Zusammenhang argumentativ zu belegen soll nun die Abhängigkeit der Plasmaspiegel-Maximumzeit von der Absorptionskonstante aus $t_{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \lg\left(\frac{k_a}{k_e}\right)$ mit in die Überlegungen einbezogen werden. Anhand dieser Abhängigkeit müsste man annehmen, dass mit Zunahme von $t_{max}$ die Kinetikkonstante $k_a$ abnimmt, was eine niedrigere Resorptionsgeschwindigkeit bedeutet. Diese wiederum müsste hauptsächlich von einer erniedrigten Gefäßpermeabilität herrühren. Ob aber ein

Zusammenhang für die Permeabilität und Elastizität von Gefäßen besteht, ist unbekannt und kann daher weder angenommen noch ausgeschlossen werden. Welche Ursachen dem bekannten Elastizitätsverlust der Gefäße im Alter zugrunde liegen und ob durch hier möglicherweise zugrundeliegenden strukturellen Gewebeveränderungen ein Permeabilitätsverlust bedingt sein kann, bleibt Spekulation. Falls eine Beziehung bestünde müsste diese, für den Fall der Gültigkeit des hier diskutierten Zusammenhangs, wie folgt lauten. Mit Abnahme der Gefäßelastizität geht eine für die Arzneistoffresorptionsgeschwindigkeit maßgebliche Abnahme der Gefäßpermeabilität einher.

### 4.3.2 Nicht signifikante Korrelationen

#### 4.3.2.1 Zusammenhang Alter – Halbwertszeit

Wie eingangs in Kapitel 2 „Klinische Pharmakologie im Alter“ kurz erläutert nehmen mit zunehmendem Alter Stoffwechselleistungen ab. Dies äußert sich mitunter in einer Beeinträchtigung der hepatischen Metabolisation und oder renaler Elimination von Arzneistoffen. Der hier festgestellte Zusammenhang ist deshalb von besonderer klinischer Bedeutung. Celecoxib wird in der Leber metabolisiert und wie traditionelle NSAID über die Niere ausgeschieden. Dennoch kann hier eine Verkürzung der Halbwertszeit mit zunehmendem Alter, entgegen der gängigen Annahme einer mit dem Alter zunehmenden Verlängerung der Halbwertszeit von Arzneistoffe festgestellt werden. D.h. die gemeinhin befürchtete Kumulationsgefahr sowie erhöhte Arzneistoffplasmaspiegel aufgrund verlängerter Halbwertszeiten sind bei diesem Arzneistoff in einer Gruppe ältere, multimorbider Patienten anhand der vorliegenden Daten nicht zu erwarten. Aus diesem Grund zeigt sich ebenso keine Notwendigkeit einer Dosisreduktion bei der Therapie älterer Patienten.

Darüber hinaus wird der hier diskutierte Zusammenhang durch den Korrelationskoeffizienten $r = 0{,}408$ nach Spearman und $r = 0{,}327$ nach Pearson der Variablen Alter und Eliminationsgeschwindigkeitskonstante bestätigt. Entgegen den theoretischen Erwartungen für einen renal eliminierten Arzneistoff nimmt hiernach die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante und damit die Arzneistoffelimination mit zunehmendem Patientenalter zu.

Ob mögliche Ursachen der festgestellten Zusammenhänge mit der Körperzusammensetzung älterer Menschen, mit der Beeinflussung der Nierenfunktion durch selektive Hemmung der COX-2 oder mit einem allgemeinen Einfluss der COX-2 Inhibition hinsichtlich Stoffwechselleistungen des kardiovaskulären Systems in Verbindung stehen kann nur spekuliert werden. Tatsache ist, dass die Halbwertszeit sowie die Elimination des Wirkstoffes Celecoxib durch die Alter natürlicherweise abnehmende Nierenfunktion und das Vorliegen von fünf oder mehr erkrankten Körpersystemen nicht negativ beeinflusst wird.

#### 4.3.2.2 Zusammenhang Körperfettmasse – Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration

Den beschriebe Zusammenhang würde man ebenso theoretisch erwarten. Da für lipophile Arzneistoffe, zu denen Celecoxib zählt, eine Verteilung in das Körperfettkompartiment angenommen

wird. Man erwartet eine erleichterte Diffusion in das Fettkompartiment je größer dieses Kompartiment ist. Da durch das größere Volumen und die hierdurch bedingte größere Oberfläche des Fettkompartiments pro Zeiteinheit mehr Substanzmoleküle diffundieren können. Nachdem die Gleichgewichtseinstellung der Verteilung zwischen Blut- und Fettkompartiment parallel zu den Absorptionsvorgängen verläuft und aufgrund einer mit zunehmendem Fettgehalt günstigeren Arzneistoffdiffusion in das Fettkompartiment würde man niedrigere maximale Plasmakonzentrationen sowie ein verlangsamtes Erreichen der maximalen Plasmakonzentration mit zunehmendem Körperfettgehalt erwarten. Nichts anderes wird durch den hier diskutierten Zusammenhang bestätigt.

#### 4.3.2.3 Zusammenhang Körperfettmasse – Halbwertszeit

Ebenso wie die vorstehend in Abschnitt 3.1.5.2.2 beschriebene Korrelation zeigt sich auch hier eine Korrelation die gemäß theoretischer Überlegungen aufgrund gültiger Hypothesen oder biopharmazeutischer Kenntnisse zu erwarten war. Unter Annahme der Verteilung von Celecoxib, als ein lipophiler Arzneistoff in das Körperfettkompartiment ist ebenso eine Rückverteilung des Arzneistoffes aus dem Fettkompartiment in das Kreislaufsystem als Transportmittel zum Metabolisationsort zu erwarten. Aufgrund der im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Diffusionsvorgänge würde die Rückverteilung eines lipophilen Arzneistoffes um so langsamer erfolgen, je größer das Fettkompartiment, d.h. je größer die Körperfettmasse ist. Erwartungsgemäß verzögert dies den Weg des Arzneistoffes bis zu seiner Metabolisierung, was sich nachfolgend bei Ermittlung der pharmakokinetischen Arzneistoffeigenschaften in einer Verlängerung der Halbwertszeit mit zunehmendem Körperfettanteil zeigt.

#### 4.3.2.4 Zusammenhang Puls unter Celecoxib – Absorptionsgeschwindigkeitskonstante

Anhand der größeren Differenz des Spearmanschen r = 0,427 und Pearsonschen r = 0,221 Korrelationskoeffizienten könnte ein nicht linearer Zusammenhang vermutet werden. Beachtet man aber die stark erhöhte Absorptionsgeschwindigkeitskonstante von Patient 13 kann die Differenz der Koeffizienten ebenso hierauf zurückzuführen sein. Wird die Berechnung dieser Koeffizienten unter Ausschluss von Patient 13 durchgeführt ergibt sich für den Spearmanschen ein Wert von r = 0,429 und für den Pearsonschen ein Wert von r = 0,342. Die Differenz wird somit deutlich kleiner, was eher für das Vorliegen eines linearen Zusammenhangs spricht.
Wie schon in Abschnitt 4.3.4 erläutert würde eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes zu einer beschleunigten Arzneistoffaufnahme in das Blut führen. Der hier diskutierte Zusammenhang bestätigt genau diese Hypothese. Dennoch steht dieser nicht signifikante Zusammenhang entgegen der rechnerisch als signifikant ermittelten Korrelation zwischen Pulsrate und Erreichen des Zeitpunktes der maximalen Plasmakonzentration. Anhand dieser Beobachtungen könnte davon ausgegangen werden, dass zwischen Resorptionsgeschwindigkeit und dem Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration kein Zusammenhang besteht, wie bisher angenommen. Es sollte aber beachtet werden, dass zur Berechnung von $k_a$ der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration indirekt über die Teilflächen unter der Konzentrations-Zeit-Kurve mit einging. Worauf beide beobachteten

Korrelationen zur mittleren Pulsrate mit Celecoxib tatsächlich zurückführen lassen lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig klären. Zur Berwertung des Zusammenhangs steht in Abschnitt 3.1.4.2.3 das Streudiagramm der betreffenden Variablen mit eingetragener Regressionsgerade bereit.

# 5 Schlussfolgerung

Die hier gewonnenen Erkenntnisse aus der Studie liefern wertvolle neue wissenschaftliche Erkenntnisse, zeigen Trends auf zur Präzisierung bereits bekannter Zusammenhänge sowie der Generation neuer Hypothesen. Darüber hinaus wurden in einer klinischen Studie erstmalig gezielt Untersuchungen an älteren multimorbiden Patienten durchgeführt. Diese Patientengruppe stellt eine der Hauptnutzergruppen der untersuchten Arzneistoffklasse dar, für welche aber bisher keine Daten bezüglich pharmakokinetischer Arzneistoffeigenschaften sowie deren Beeinflussung durch äußere Faktoren und deren Einfluss auf Puls und Blutdruck zur Verfügung standen.

Die gängige Annahme, dass mit zunehmendem Alter der relative Körperfettanteil zunimmt und hierdurch die Halbwertszeit lipophiler Arzneistoffe[90)70)], kann in dieser Studie nicht bestätigt werden. Es konnte ebenso keine signifikante Korrelation zwischen Alter und Fettmasse ermittelt werden. Das mag einerseits auf das gewählte Patientenkollektiv multimorbider Patienten zurückzuführen sein, andererseits darauf, dass die relative Zunahme des Körperfettanteils lediglich für nicht mehrfach erkrankte Personen, oder nur bis zu einer gewissen Altersgrenze, die deutlich über 65 Jahre liegt, zutrifft.

Auch die Vermutung aus Berichten zu Zulassungsstudien, dass die erhöhten Arzneistoff-Plasmaspiegel älterer Frauen sehr wahrscheinlich durch das durchschnittlich geringere Körpergewicht älterer Frauen zustande kommen scheint sich hier nicht zu bestätigen. Stattdessen konnte für sämtliche diffusionsabhängigen pharmakokinetischen Parameter immer wieder der Trend festgestellt werden, dass diese durch das Vorliegen einer Adipositas beeinflusst werden. Um die Vermutung zu bestätigen, dass die für ältere, multimorbide adipöse Patienten festgestellten Unterschiede gegenüber nicht-adipösen, älteren, multimorbiden Patienten und die hiervon abhängigen geschlechtspezifischen Unterschiede ebenso für erwachsene Patienten gelten, müsste eine entsprechend angelegte Studie durchgeführt werden.

Erstaunlicherweise scheint die untersuchte Patientengruppe ein günstigeres Absorptionsprofil von Celecoxib aufzuweisen, als alle bisher untersuchten Personengruppen. Ansonsten konnten für das gesamte Kollektiv älterer, multimorbider Patienten keine klinisch relevanten Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften nach Gabe einer Einzeldosis dieses Arzneistoffes festgestellt werden.

Im Unterschied zu bisher veröffentlichten Ergebnissen pharmakokinetischer Arzneistoffeigenschaften von Celecoxib bei älteren Patienten kann in der hier durchgeführten Studie keine klinisch relevante Erhöhung der Arzneistoffplasmaspiegel gegenüber der Spiegel jüngerer Erwachsener festgestellt werden. Die hier gewonnenen Studienergebnisse deuten darauf hin, dass pharmakokinetische Unterschiede weder auf dem Alter der gewählten Patientengruppe noch auf dem Vorliegen einer Multimorbidität beruhen. Anhand der gewonnenen Erkenntnisse kann vielmehr angenommen werden, dass die kinetischen Eigenschaften dieses Arzneistoffes maßgeblich durch das Vorliegen einer Adipositas und ein, für ältere Frauen unabhängig vom Körpergewicht, verringertes Verteilungsvolumen beeinflusst werden.

Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs in der hier durchgeführten Studie wäre eine Überprüfung dieser Zusammenhänge durch entsprechend konzipierte Studien mit höheren Patientenzahlen erforderlich, um die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu untermauern. Diese böten darüber hinaus die Möglichkeit detaillierte Dosierungsempfehlungen zu gegeben.

## IV Schlussfolgerungen aus Literatursuche und klinischer Studie unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstandes zu COX-2 Inhibitoren

Schon zu Beginn dieser Arbeit wurde anhand der Literatursuche neben Ermittlung der pharmakokinetischen Eigenschaften bewusst die Überprüfung der Wirkung von Celecoxib auf das kardiovaskuläre System in den Focus der vorliegenden Arbeit gestellt. Eine Diskussion des kardiovaskulären Sicherheitsprofils der Arzneistoffgruppe der selektiven COX-2 Inhibitoren wird seit Herbst 2004 weltweit von Wissenschaftlern, Firmen und Zulassungsbehörden geführt. Bedauerlicherweise wurden die wissenschaftlichen Diskussionen, Untersuchungen und Auswertung bereits vorhandener Daten unserer Kenntnis nach nicht im Zusammenhang mit einer der Hauptnutzergruppen dieser Arzneistoffe, geriatrische Patienten, d.h. Patienten über 65 Jahre untersucht und bewertet. Anhand der vorliegenden Arbeit erfolgte eine solche Untersuchung sowie Bewertung einerseits anhand verfügbarer Literaturdaten und andererseits anhand der durchgeführten Studie. Anhand der vorangegangenen Diskussionen der Literaturergebnisse sowie der Ergebnisse aus der durchgeführten Studie sollen im Folgenden relevante Konsequenzen für die Therapie geriatrischer Patienten mit Celecoxib aufgezeigt werden.

In Zusammenhang mit der Einnahme von Celecoxib wurde in der durchgeführten Studie aufgrund der Linearität des Verhältnisses von systolischem Blutdruck und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse[27)] neben den Plasmaspiegeln auch der Blutdruck der Patienten untersucht. Ebenso wie die von Cho et la.[14)] nach 90 Tagen Therapie retrospektiv beobachtete, nicht signifikante Erniedrigung des systolischen Blutdrucks (-1,94 mmHg) mit Celecoxib konnte diese auch in der vorliegenden Studie nach einer Einzelgabe 200 mg Celecoxib (-2,74 mmHg) beobachtet werden. Anhand dieser Erkenntnisse würde man deshalb keine Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse mit Celecoxib erwarten. Neuste Ergebnisse einer Studie zur Prävention von Adenomen (APC-Studie = Adenoma Prevention with Celecoxib) belegen jedoch für Celecoxib dosisabhängig ein 2,5- bzw. 3,4-fach erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von Herzkreislaufereignissen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang) nach einer mittleren Behandlungsdauer von 33 Monaten[95)]. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerte das BfArM Vorsichtsmaßnahme zum Schutz von bestimmten Patientengruppen. Danach wird es nicht mehr für vertretbar gehalten Patienten mit einem erhöhten Risiko für Herzkreislauferkrankungen oder solchen Erkrankungen in der Vorgeschichte mit Celecoxib zu behandeln[95)]. Das BfArM empfiehlt solche Patienten alternativ mit nicht selektiven NSAIDs zu behandeln[95)]. Ein zugrundeliegende Mechanismus für ein mit COX-2 Inhibitoren beobachtetes erhöhtes Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse bei langfristiger Einnahme ist dennoch nicht abschließend geklärt. Als ein möglicher zugrundeliegender Mechanismus wird momentan das Endproduktungleichgewicht zwischen Prostaglandin $I_2$ und Thromboxan $A_2$, bei Hemmung der Cyclooxygenase diskutiert[25)]. Eine schlüssige Klärung des zugrundeliegenden Mechanismus der potentiellen Kardiotoxizität von COX-2 Inhibitoren steht weiterhin aus. Dies könnte einer der Gründe dafür sein, dass auch das BfArM lediglich eine wenig differenzierte Empfehlung zur Verwendung von Celecoxib hinsichtlich dieser Problematik gibt.

Die erwähnten Beobachtungen gehen aus einer Langzeitstudie zur Untersuchung der Verwendung von Celecoxib zur Prävention von Kolonpolypen hervor. Das 2,5- bzw. 3,4-fach erhöhte relative Risiko gegenüber Placebo bezieht sich auf eine tägliche Dosierung von zweimal 200 bzw. 400 mg Celecoxib bei einer mittleren Behandlungsdauer von 33 Monaten[97)]. Keinerlei erhöhtes Risiko für die selbe Behandlungsdauer wurde in einer laufenden, ähnlichen Studie festgestellt die Celecoxib in einer Dosierung von 400 mg einmal täglich untersuchte[97)]. Darüber hinaus ergaben Daten einer groß angelegten, dreiarmigen Studie zur Prävention von Alzheimer (ADAPT = Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) ein für Naproxen, in einer Dosierung von 220 mg zweimal täglich, scheinbar erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse gegenüber Placebo[99)]. In dieser, aufgrund der Ergebnisse der vorher erwähnten Studie zur Prävention von Kolonpolypen, nach drei Jahren vorzeitig beendeten Studie wurde Celecoxib und Naproxen gegenüber Placebo an 2400 70 Jahre alten oder ältere Menschen mit familiärer Vorbelastung zur Entwicklung der Alzheimerschen Krankheit untersucht[99)]. In der selben Studie wurde für täglich zweimal 200 mg Celecoxib keine signifikante Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt[99)].

Einige Fakten sollten daher bei den Schlussfolgerungen Beachtung finden. Beide Studien, APC und ADAPT sind die ersten Langzeitstudien für diese Arzneistoffklasse. Langzeitstudien, bei denen das kardiovaskuläre Risikoprofil eines nicht selektiven NSAIDs gegenüber Placebo hätte festgestellt werden können, liegen nicht vor. Hinweise auf ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse von Naproxen sind in der erwähnten ADAPT Studie enthalten. Hierbei ist beachtenswert, dass bei dem untersuchten Kollektiv von 15 älteren Patienten für Celecoxib keinerlei erhöhtes kardiovaskuläres Risiko festgestellt werden konnte. Ähnliches wurde auch in der hier durchgeführten Studie festgestellt, was um so bemerkenswerter ist, da die untersuchten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vorbelastet waren. Anhand dieser Fakten scheint weder hohes Alter noch mehrfach vorliegende Erkrankungen verschiedener Körpersysteme, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen eine Kontraindikation für die Therapie mit Celecoxib darzustellen, wenn wie in der vorliegenden Studie in den Bedarfsfällen gleichzeitig eine Antikoagulations- bzw. Thrombozytenaggregations-Therapie erfolgt.

Nun bleibt noch zu berücksichtigen, dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, nicht spezifisch für ältere Patienten, jeweils mit einer täglichen Zweifachdosierung von Celecoxib auftrat, offenbar unabhängig von der täglichen Gesamtdosis. Da kein erhöhtes Risiko mit täglich einmal 400 mg Celecoxib im Gegensatz zu zweimal 200 mg festgestellt werden konnte. Ebenso muss beachtet werden, dass für 70 Jahre alte und ältere Patienten auch mit einer täglichen Dosierung von zweimal 200 mg Celecoxib über einen längeren Zeitraum kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko festgestellt wurde. Des weiteren fanden sich in der an geriatrischen Patienten durchgeführten Studie keine Hinweise auf signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von Celecoxib bei älteren, multimorbiden Patienten. Dies bestätigen auch Brenner et al. in ihrer Arbeit, wonach keine Dosisreduktion bei älteren Patienten bis 75 Jahre erforderlich sei[10)]. Die Schlussfolgerung liegt somit nahe, dass anhand der vorliegenden Daten bei älteren und sogar älteren multimorbiden Patienten keine Dosisanpassung gegenüber der bisher empfohlenen Dosierung für jüngere Patienten erforderlich ist.

Interessant wäre dennoch die Kenntnis der mittleren Plasmaspiegel sowie Halbwertszeiten von Celecoxib für die jeweils zweimal tägliche Dosierung, mit welchen in der APC-Studie ein erhöhtes relatives Risiko kardiovaskulärer Ereignisse festgestellte wurde. Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse und erhöhten Plasmaspiegeln bzw. verlängerten Halbwertszeiten von Celecoxib. Falls dem so wäre sollten Überlegungen angestellt werden, ob nicht physiologische Faktoren, wie beispielsweise der Köperfettanteil auch bei jüngeren Erwachsenen einen Einfluss auf die kinetischen Eigenschaften von Celecoxib haben. Denn auch Collantes-Estevez et al. (Ref.Nr. 61) ermittelten in ihren Studienergebnissen die Faktoren Alter und Adipositas, welche mit einer nicht zufriedenstellenden Celecoxib-Behandlung in Verbindung gebracht wurden, was unserer Ansicht nach auf ein verändertes pharmakokinetisches Substanzverhalten bei diesen Patienten hindeutet. Ebenso finden sich in der durchgeführten Studie eindeutige Hinweise für ein verändertes kinetisches Verhalten des Arzneistoffes bei älteren, adipösen Patienten im Vergleich zu älteren, nicht adipösen Patienten. Bei genauerer Betrachtung von Untergruppen zeichnete sich in der Untersuchung an multimorbiden geriatrischen Patienten ab, dass adipöse, ältere, multimorbide Patienten geschlechtsunabhängig veränderte pharmakokinetische Parameter aufwiesen und nicht adipöse, ältere, multimorbide Frauen vergleichsweise höhere Arzneistoffplasmaspiegel aufwiesen als Männer. Hinsichtlich optimierter Dosierungsempfehlungen sollten daher gezielte pharmakokinetische Untersuchungen zu Einzel- und Mehrfachdosisapplikation von Celecoxib 200 mg für nicht adipöse, ältere Frauen im Vergleich zu Männern und für adipöse im Vergleich zu nicht adipösen Patienten durchgeführt werden.

Wenn Wirkung und Anwendungssicherheit als die Hauptkriterien bei der Arzneimitteltherapie gelten dürfen, wie erst kürzlich am Beispiel Rofecoxib eindrucksvoll unter Beweis gestellt, ist die Erfahrung mit den jeweiligen Präparaten bei klinischem Einsatz die bedeutendste aller Informationsquellen. Alle hier gegebenen Empfehlungen sollten vor dem Hintergrund gesehen werden, dass Celecoxib momentan der COX-2 Inhibitor ist, für den die umfangreichste klinische Erfahrung vorliegt. Alle weiteren momentan für Patienten verfügbaren COX-2 Inhibitoren in oraler Darreichungsform wurden erst kürzlich eingeführt, weshalb zu diesen Präparaten weit weniger Untersuchungsdaten vorliegt.

# V Zusammenfassung

Breite Anwendung bei älteren Patienten finden nicht steroidale Antiphlogistika und Analgetika, kurz NSAIDs, zu denen auch die selektiven Cyclooxygenase-2 Inhibitoren gezählt werden. Aufgrund physiologischer Veränderungen, vorliegender Erkrankungen, bestehende Medikamententherapie, Patientencompliance, veränderter biopharmazeutischer und pharmakokinetischer Eigenschaften eines Wirkstoffes bei älteren Menschen stellt die Pharmakotherapie älterer Patienten immer eine gewisse Herausforderung dar. Die Behandlung geriatrischer Patienten wird aber aufgrund der Bevölkerungsstruktur von immer größerer Bedeutung. Für Hinweise zur Therapie geriatrischer Patienten mit COX-2 Inhibitoren wurde zunächst die vorhandener Fachliteratur gesichtet und ausgewertet. Aufgrund der hierbei gewonnenen Erkenntnisse wurde in der Folge eine klinische Studie zur Ermittlung der Pharmakokinetik von Celecoxib bei älteren multimorbiden Patienten durchgeführt, um weitere wichtige Kenntnisse für die Behandlung geriatrischer Patienten mit diesem Wirkstoff zu erhalten. Beides erfolgte am Beispiel Celecoxib, da diese Substanz bereits am längsten zu therapeutischen Zwecken zur Verfügung steht und daher die am besten untersuchteste Substanz darstellt.

Anhand der Literaturergebnisse zeichnete sich ab, dass bei einer vorübergehenden Behandlung mit Celecoxib auch für die Gruppe der über 65-Jährigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für den Wirkstoff Celecoxib besteht. Wie Studienergebnisse aus den Veröffentlichungen zeigten, kann dies aber nicht uneingeschränkt gelten. Bei bestehenden ischämischen Erkrankungen, einer von Produkten der Cyclooxygenase-2 abhängigen Nierenfunktion, bestimmten Stadien entzündlicher Darmerkrankungen, gastrointestinalen Blutungen sowie bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Sulfonamiden ist auch bei älteren Patienten eine Therapie mit Celecoxib nicht angezeigt. Weiterhin zeigte sich, dass bei einer in dieser Altersgruppe häufigen Antikoagulantientherapie ebenso auf Interaktionsreaktionen bei gleichzeitiger Behandlung mit Celecoxib, speziell zusammen mit Warfarin geachtet werden sollte. Darüber hinaus bestätigten sich auch anhand der Literaturergebnisse, dass bei gleichzeitiger Therapie von Lithium mit Celecoxib Vorsicht geboten ist, da es zu einer Erhöhung der Serum-Lithiumspiegel kommen kann. Diese Interaktionsmöglichkeit sollte jedoch auch bei jüngeren Erwachsenen beachtet werden, da in den Literaturergebnissen kein Hinweise für eine Prävalenz dieser Interaktion bei älteren Patienten gefunden wurde. Für eine häufig bei älteren Patienten empfohlene Dosisreduktion werden hier keine Hinweise gesehen. Die Literatursuche ergab für ältere multimorbide Patienten keine greifbaren Ergebnisse hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Celecoxib.

Anhand der Ergebnisse der durchgeführten klinischen Studie zeigte sich erstaunlicherweise bei der untersuchten Patientengruppe ein äußerst günstiges Absorptionsprofil von Celecoxib. Ansonsten konnten für das gesamte Kollektiv älterer multimorbider Patienten keine klinisch relevanten Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften nach Gabe einer Einzeldosis dieses Arzneistoffes gegenüber der bisherigen Untersuchungen an gesunden älteren bzw. jüngeren Erwachsenen festgestellt werden. Anhand der gewonnenen Erkenntnisse kann vielmehr

angenommen werden, dass die kinetischen Eigenschaften dieses Arzneistoffes maßgeblich durch das Vorliegen einer Adipositas und ein, für ältere Frauen unabhängig vom Körpergewicht, verringertes Verteilungsvolumen beeinflusst werden. Ebenso ist hervorzuheben, dass bei dem untersuchten Patientenkollektiv kardiovaskuläre Vorerkrankungen bestanden und dennoch mit dem Wirkstoff kein Hinweis auf eine Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt wurde.

Anhand der vorliegenden Arbeit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bei älteren und sogar älteren multimorbiden Patienten keine Dosisanpassung gegenüber der bisher empfohlenen Dosierung für jüngere Patienten erforderlich ist. Hinsichtlich optimierter Dosierungsempfehlungen sollten aber dennoch gezielte pharmakokinetische Untersuchungen zu Einzel- und Mehrfachdosisapplikation von Celecoxib 200 mg für nicht adipöse, ältere Frauen im Vergleich zu Männern und für adipöse im Vergleich zu nicht adipösen Patienten durchgeführt werden.

# VI Literaturverzeichnis


1) Adomeit A. Nederegger G. Salfeld R. Wettke J. Eine Gesundheitsreform verträgt keine Kompromisse. McKINSEY HEALTH 2003 NUMMER 2; 34-47

2) Alper AB Jr. Meleg-Smith S. Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. Am J Kidney Dis. 2002 Nov;40(5):1086-90

3) Beck PL. Aspinall AI. Kilvert VM. Dort J. Blue rubber bleb nevus syndrome. Gastrointest Endosc. 2002 Oct;56(4):598-600

4) Benecke A. Vogel H. Übergewicht und Adipositas. Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Heft 16. Herausgeber Robert Koch-Institut

5) Bergmann KE. Mensink GBM (1999) Körpermaße und Übergewicht. Das Gesundheitswesen 61, Sonderheft 2: 115-120

6) Berry DJ et al. The pharmacokinetics of single oral doses of feprazone in healthy volunteers and elderly patients. Xenobiotica. 1991 Sep;21(9):1211-6.

7) Bonner GF. Exacerbation of inflammatory bowel disease associated with use of celecoxib. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1306-8

8) Bravo AE. Egger SS. Crespo S. Probst WL. Krahenbuhl S. Lithium intoxication as a result of an interaction with rofecoxib. Ann Pharmacother. 2004 Jul;38(7):1189-93. Epub 2004 Jun 08

9) Braunwald E. Fauci AS. Kasper DL. Hauser SL. Longo DL. Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. McGraw-Hill Medical Publishing Disvision

10) Brenner SS. Herrlinger C. Dilger K. Murdter TE. Hofmann U. Marx C. Klotz U. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. Clin Pharmacokinet. 2003;42(3):283-92.

11) Brown JA. Zipser RD. Prostaglandin regulation of colonic blood flow in rabbit colitis. Gastroenterology. 1987 Jan;92(1):54-9.

12) Chen B. Cardasis W. Delirium induced by lithium and risperidone combination. Am J Psychiatry 1996; 153: 1233-4

13) Chenevard R. Hurlimann D. Bechir M. Enseleit F. Spieker L. Hermann M. Riesen W. Gay S. Gay RE. Neidhart M. Michel B. Luscher TF. Noll G. Ruschitzka F. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. Circulation. 2003 Jan 28;107(3):405-9.

14) Cho J. Cooke CE. Proveaux W. A retrospective review of the effect of COX-2 inhibitors on blood pressure change. Am J Ther. 2003 Sep-Oct;10(5):311-7.

15) Classen M. Diehl V. Kochsiek K. Innere Medizin. 5. Auflage. Urban & Schwarzenberg

16) Davies N.M. McLachlan A.J. Day R.O. Williams K.M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmakodynamics of Celecoxib a selective Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2000 38(3): 225-242

17) EMEA/62838/2005 (European Medicines Agency). Public statement - European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. London, 17 February 2005

18) Fachinformation Celebrex® 200 mg Hartkapseln. Stand Februar 2005

19) Fachinformation Coumadin® 5 mg. Stand Januar 2002

20) Fachinformation Lithium-Duriles® Wirkstoff: Lithiumsulfat, Stand Januar 2001

21) Fachinformation LIVIAL® Tibolone 2.5mg tablets. Pharmaco (N.Z.) Ltd,49 George Street, Newmarket, AUCKLAND

22) Fachinformation Plavix® 75 mg Filmtabletten, Stand Februar 2003

23) Fachinformation Quilonum®/Quilonum retard® Wirkstoff: Lithiumacetat, Stand Juni 2002

24) Fitzgerald GA. Loll P. COX in a cristall ball: Current status and future promise of prostaglandin research. J Clin Invest 2001; 1335-1337

25) Fitzgerald GA. Coxibs and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2004 Oct 21 351;1709-1711

26) Forth W. Henschler D. Rummel W. Förstermann U. Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 8. Auflage. Urban & Fischer

27) Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. Am J Cardiol. 2002 Mar 21;89(6A):18D-25D.

28) Gagnon R. Julien M. Gold P. Selective celecoxib-associated anaphylactoid reaction. J Allergy Clin Immunol. 2003 Jun;111(6):1404-5

29) Garcia Rodriguez LA. et al. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. BMJ 1992; 305:865-8

30) Garcia Rodriguez LA et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. Arch Intern Med 1994; 154:311-316

31) Goldman L. Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22nd Edition. SAUNDERS an Imprint of Elsevier

32) Grisham MB. Gaginella TS. von Ritter C. Tamai H. Be RM. Granger DN. Effects of neutrophil-derived oxidants on intestinal permeability, electrolyte transport, and epithelial cell viability. Inflammation. 1990 Oct;14(5):531-542

33) Grob M. Schneidegger P. Wuthrich B. Allergic skin reaction to celecoxib. Dermatology. 2000; 201: 383

34) Gscheidel D. Daspet MK. Le Coz CJ. Lipsker D. Allergic vasculitis following ingestion of celecoxib? Hautarzt. 2002 Jul;53(7):488-91

35) Hamdy RC. et al. A multiple dose pharmacokinetic and tolerance study of once daily 200 mg sustained-release flurbiprofen capsules in young and very elderly patients. Eur J Clin Pharmacol. 1990;39(3):267-70.

36) Hanlon JT. Shimp LA. Semla TP. Recent advances in geriatrics: drug-related problems in the elderly. Ann Pharmacother 2000; 34: 360-5

37) Hartung J. Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. 4. Auflage. 1985. Oldenbourg Verlag GmbH

38) Henao J. Hisamuddin I. Nzerue CM. Vasandani G. Hewan-Lowe K. Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. Am J Kidney Dis. 2002 Jun;39(6):1313-7

39) Hinz B. Brune K. Cyclooxygenase-2--10 years later. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Feb;300(2):367-75.

40) Jones RW. et al. The comparative pharmacokinetics of acemetacin in young subjects and elderly patients. Br J Clin Pharmacol. 1991 May;31(5):543-5.

41) Kajiyama H. et al. Pharmacokinetics of pranoprofen in the elderly. Int J Clin Pharmacol Res. 1991;11(3):123-7.

42) Karch AM. Karch FE. What did you say? I can't quite understand your spoken order. Am J Nurs. 1999 Aug;99(8):12

43) Karim A. Tolbert D. Burton E. Piergies A. Harper K. Paulson S. Schoenhard G. Hubbard R. Isakson P. Geis S. A highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2: Disposition kinetics in man and identification of its major CYP450 isoenzyme in its biotransformation. Pharm Res 1997; 14:617

44) Karim A. Tolbert D. Piergies A. et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of Warfarin in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2000; 40: 655-663

45) Kilter H. Böhm M. Die systolische Herzinsuffizienz des Älteren. Dtsch Med Wochenschr. 2005 Mar 24;130(12):698-703.

46) Kloosterboer HJ. STEAR: Eine neue Wirkstoffklasse, Journal für Menopause 2004; 11 (Sonderheft 1): 17-23

47) Knoppert DC. Stempak D. Baruchel S. Koren G. Celecoxib in human milk: a case report. Pharmacotherapy. 2003 Jan;23(1):97-100

48) Lehninger AL. Nelson DL. Cox MM. Prinzipien der Biochemie. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag

49) Linder JD. Monkemuller KE. Davis JV. Wilcox C.M. Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib: a possible cause of gastropathy and hypoprothrombinemia. South Med J. 2000 Sep;93(9):930-2

50) Maihöfer C. Schlotzer-Schrehardt U. Guhring H. Zeilhofer HU. Naumann GOH. Pahl A. Mardin C. Tamm ER. and Brune K. (2001). Expression of cyclooxygenase-1 and –2 in normal and glaucomatous human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 42: 2616-2624

51) Markowitz GS. Falkowitz DC. Isom R. Zaki M. Imaizumi S. Appel GB. D'Agati VD. Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. Clin Nephrol. 2003 Feb;59(2):137-42

52) Marks F. Harrell K. Fischer R. Successful use of cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient with aspirin-induced asthma. South Med J. 2001 Feb;94(2): 256-7

53) Marshall JL. Stanfield KM. Silverman L. Khan KN. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in glaucomatous dog eyes. Vet Ophthalmol. 2004 Jan-Feb;7(1):59-62F.

54) McElnay JC. et al. Steady state pharmacokinetic profile of indomethacin in elderly patients and young volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 1992;43(1):77-80.

55) Mehandru S. Smith RL. Sidhu GS. Cassai N. Aranda CP. Migratory pulmonary infiltrates in a patient with rheumatoid arthritis. Thorax. 2002 May;57(5):465-7

56) Mersfelder TL. Stewart LR. Warfarin and celecoxib interaction. Ann Pharmacother. 2000 Mar;34(3):325-7

57) Mohammed S. Croom DW. 2nd. Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. N Engl J Med. 1999 Jun 24;340(25):2005-6

58) Morales E. Mucksavage JJ. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated acute renal failure: case report with rofecoxib and review of the literature. Pharmacotherapy. 2002 Oct;22(10):1317-21.

59) Muller N. Riedel M. Scheppach C. Brandstatter B. Sokullu S. Krampe K. Ulmschneider M. Engel RR. Moller HJ. Schwarz MJ. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2002 Jun;159(6):1029-34

60) Mutschler E. Geisslinger G. Kroemer H.K. Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

61) Neff NE. Kuo G. Acute manic psychosis induced by triple therapy for H. pylori. J Am Board Fam Pract. 2002 Jan-Feb;15(1):66-8

62) Neri I. Patrizi A. Fanti PA. et al. Mid dermal elastolysis: a pathologic and ultrastructural study of five cases. J Cutan Pathol 1996; 23: 165-9

63) Papaioannides D, Bouropoulos C, Sinapides D, Korantzopoulos P, Akritidis N. Acute renal dysfunction associated with selective COX-2 inhibitor therapy. Int Urol Nephrol. 2001;33(4):609-11.

64) Paulson SK. Kaprak TA. Gresk CJ. Fast DM. Baratta MT. Burton EG. Breau AP. Karim A. Plasma Protein Bindung of Celecoxib in Mice, Rat, Rabbit, Dog and Human. Biopharm. Drug Dispos. 1999. 20: 293-299

65) Paulson et al. Pharmacokinetics of Celecoxib after Oral Administration in Dogs and Humans: effect of Food and Site of Absorption; Pharmacol Exp Ther. 2001; 297(2): 638-645

66) Pedros C. Cereza G. Laporte JR. First spontaneous reports of adverse reactions to the new selective COX-2 non-steroidal anti-inflammatory drugs. Med Clin (Barc). 2002 Mar 30;118(11):415-7.

67) Pierce CH. Houle JM. Dickinson JP. Kindermans M. Serre-Lacroix E. Kieffer G. et al. Clopidogrel and drug metabolism: absence of effect on hepatic enzymes in healthy volunteers. Semin Thromb Hemost 1999; 25 (suppl 2): 35-9

68) Piovesan EJ. Zukerman E. Kowacs PA. Werneck LC. COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases. Cephalalgia. 2002 Apr;22(3):197-200

69) Pirani et al. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Contr Nephrol. 1987 55: 159-175

70) Platt D. Mühlberg W. Arzneimitteltherapie im Alter. Internist. 1994. 35, 955-978.

71) Platt D. Mutschler E. Pharmakotherapie im Alter – Ein Lehrbuch für Praxis und Klinik. 1999 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

72) Poza-Guedes P. Gonzalez-Perez R. Canto G. Celecoxib-induced lupus-like syndrome. Rheumatology (Oxford). 2003 Jul;42(7):916-7

73) Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 258. Auflage. De Gruyter

74) Puddu G. Cravero E. COX-2 inhibitors: a new treatment in rheumatic diseases. Clin Ter. 2003 Jan-Feb;154(1):39-43.

75) Raymond CH. Cyclooxygenase-1 Inhibition and Renal Physiology. Am J Cardiol 2002;89(suppl):10D-17D

76) Reuter P. Reuter C. Medical Dictionary – English-German. 1995 Georg Thieme Verlag Stuttgart

77) Rowland M. Tozer T. N. Clinical Pharmacokinetics – Concepts and Applications. 3rd Edition. Williams & Wilkins

78) Schaefer et al. Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin. Am J Health Syst Pharm. 2003 Jul 1;60(13):1319-23

79) Sennlaub et al. Cyclooxygenase-2 in Human and Experimental Ischemic Proliferative Retinopathy. (Circulation. 2003;108:198.) © 2003 American Heart Association, Inc.

80) Shelley WB. Wood MG. Wrinkles due to idiopathic loss of mid-dermal elastic tissue. Br J Dermatol 1977; 97: 441-5

81) Shin K. et al. Pharmacokinetics of oral alminoprofen (Minalfen) in elderly patients with rheumatoid arthritis and spondylosis deformans. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1992 Nov;29(11):881-7.

82) Skeith K.J. et al. Ketoprofen pharmacokinetics in the elderly: influence of rheumatic disease, renal function, and dose. J Clin Pharmacol. 1993 Nov;33(11):1052-9.

83) Sotaniemi EA. Arranto AJ. Pelkonen O. Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther 1997; 61:331-9

84) Swan SK. Rudy DW. Lasseter KC. Ryan CF. Buechel KL. Lambrecht LJ. Pinto MB. Dilzer SC. Obrda O. Sundblad KJ. Gumbs CP. Ebel DL. Quan H. Larson PJ. Schwartz JI. Musliner TA. Gertz BJ. Brater DC. Yao SL. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000 Jul 4;133(1):1-9.

85) Stricker H. Physikalische Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 3. Auflage

86) Szczeklik A. Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5-13

87) Tang C. Shou M. Mei Q. Rushmore TH. Rodrigues AD. Major role of human liver microsomal cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the oxidative metabolism of celecoxib, a novel cyclooxygenase-II inhibitor. J Pharmacol Exp Ther. 2000 May;293(2):453-9.

88) Tanswell P. Heinzel G. Weisenbergerg H. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic and metabolite modeling with TopFit. Int J Clin Pharmacol Ther 1995; 33:550-4

89) Troen B.R. The biology of aging. Mt. Sinai J. Med. 2003 ; 70, 3-22

90) Turnheim K. Drug therapy in the elderly. Exp Gerontol. 2004 Nov-Dec;39(11-12):1731-8.

91) Van den Akker et al. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. Eur J Gen Pract 1996 ; 2:65-70

92) Van den Akker et al. Problems in determining occurence rates of multimorbidity. J Clin Epidem. 2001 ; 54:675-679

93) Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years. Gastroenterology 1997; 112: 1000-16

94) Werner U. Werner D. Pahl A. Mundkowski R. Gillich M. Brune K. Investigation of pharmacokinetics of celecoxib by liquid chromatography-mass spectrometry. Biomed.Chromatogr. 2002; 16: 56-60

95) www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2004/index.php?more=0416.php

96) www.ernaehrung.de/lexikon/nieren/Lexikon_P/Papillennekrose.html

97) www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html

98) www.fda.gov/medwatch/report/meddra.htm

99) www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm

100) www.ipicture.de/daten/demographie_deutschland.htm

101) www.meddramsso.com/NewWeb2003/index

102) www.mentalhealth.com copyright © 1995-2003 by Phillip W. Long, M.D. Effexor® (Venlafaxin HCl) Canadian Monograph

103) www.vis-ernaehrung.bayern.de/de/left/fachinformationen/ernaehrung/uebergewicht/bmi.htm

## V Summary

Non steroidal anti inflamatory drugs (NSAIDs) including selective Cycloxygenase-2 inhibitors are widely used in the therapy of elderly patients. As physiological changes, different morbidities, drug therapy, patient compliance, changing biopharmaceutical and pharmakokinetical substance properties are influencing the pharmakologic drug effect, pharmacotherapy in elderly patients represents a special challenge. Regarding our aging population the therapy of geriatric patients is also of growing significance. Getting information about drug therapy with seletive COX-2 inhibitors in elderly patients a systematic research and evaluation of the available scientific literature was conducted. Regarding these findings a controlled clinical trial was conducted assessing the clinical pharmacokinetics of Celecoxib in multimorbid elderly (65≤) patients to get further important information of the drug therapy with this substance. Celecoxib was chosen as the representative of the substance class of selective COX-2 inhibitors, because it was the first therapeutically available coxib on the market and should therefore provide comprise information and clinical experience.

The results from literature demonstrated a favourable risk profil for Celecoxib in patients aged 65 years or older. But with reference to published studies this is not applying unrestrictingly. Therapy with Celecoxib is not recommanded in patients with ischaemic heart disease, renal function depending on products of the COX-2 pathway, different states of inflammatory bowel disease, gastrointestinal bleedings as well as known hypersensitivity with Celecoxib or other sulfonamides. Furthermore drug interaction has to be regarded if anticoagulants, frequently used in elderly patients and Celecoxib are administered at the same time. Results from literature also confirm caution for concomitant treatment with Lithium, because rising serum-Lithium levels may occur. As these results showed no prevalance for this kind of interaction in the elderly interaction with Celecoxib and Lithium should also be regarded in younger adults. Often recommanded dose reduction in elderly patients could not be verified on the basis of literature evaluation. Concludingly the systematic literature research adduced no concrete results according to the pharmacokinetic profile of Celecoxib in elderly multimorbide patients.

Fortunately results from the conducted clinical study demonstrated an extremely advantageous absorption profile of Celecoxib in the chosen study population. Apart from that no clinical relevant changes of pharmacokinetic substance properties could have been found after single dose administration of 200 mg Celecoxib in 15 elderly multimorbide patients compared to literature data from younger adults. According to the study results it can be rather assumed that pharmacokinetic properties of this substance are mainly affected by an existing obesity and by a reduced distribution volume in elderly females independent of their body weight. Equally it should be emphazied that study data show no increased risk of cardiovascular adverse events with Celecoxib although all study participant had preexisting cardiovascular diseases.

The presented results from literature and from the conducted clinical phase IV study suggest the conclusion that in elderly and elderly multimorbide patients no dose adaption is required with respect to existing dose recommandations for younger patients. With regard to optimized dose recommandations selective pharmacokinetic single and multible dose studies with 200 mg Celecoxib should be undertaken comparing non obese elderly females with males and comparing obese with non obese patients in general.

# Curriculum Vitae

| | | | |
|---|---|---|---|
| Angaben zur Person | Katja Häfner | | |
| | Flurstrasse 10 | | |
| | 90542 Eckental | | |
| | Geboren: | | 22.08.1977 in Nürnberg |
| | Familienstand: | | ledig |
| Bildungsweg | Sep | 1984 | Grundschule in Eckental-Eckenhaid |
| | Sep | 1988 | Christoph-Jacob-Treu Gymnasium |
| | Feb | 1992 | „Erfolgreiche“ Teilnahme Jugend Musiziert im Fach Klavier |
| | Jan | 1994 | Teilnahme Jugend Musiziert mit „Gutem Erfolg“ im Fach Klavier |
| | Apr | 1996 | Teilnahme Klavier- und Musiktheorie-Seminar bei Prof. Rosenberg und Prof. Schiller |
| | Feb | 1997 | Teilnahme Jugend Forscht |
| | Feb | 1997 | Sonderpreis Umwelttechnik Bayern |
| | **Jun** | **1997** | **Allgemeine Hochschulreife Bayern** |
| | **Okt** | **1998** | **Studium der Pharmazie an der FAU Erlangen-Nürnberg** |
| | Sep | 1998 | Anerkennungspreis des Bundesumweltwettbewerbs |
| | Sep | 1999 | Erste Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung |
| | Okt | 2001 | Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung |
| | Apr | 2002 | Abschluss des Pharmaziepraktikums in der Zulassungsabteilung von Pharmacia GmbH |
| | Okt | 2002 | Abschluss des Pharmaziepraktikums in einer öffentlichen Apotheke |
| | **Dez** | **2002** | **Approbation zum Apotheker** |
| | Mär | 2003 | Doktorand bei Prof. Dr. C. Sieber am Institut für Biomedizin des Alterns im Auftrag der Firma Pfizer GmbH Karlsruhe; Anfertigung der vorliegenden Arbeit |
| | Mär<br>Feb | 2003 -<br>2004 | Fachreferentin für Zulassungsaktivitäten bei Pfizer GmbH Betrieb Pharmacia in Erlangen |
| Stand | **19.05.2005** | | |

# Biopharmazeutische Aspekte und Pharmakokinetik bei der Behandlung geriatrischer Patienten mit Cyclooxygenase-2 Inhibitoren

## Teil 2 (2)

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Katja Häfner
aus Nürnberg

- 2005 -

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissen-
schaftlichen Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung:

| | |
|---|---|
| Vorsitzender der Promotionskommission: | Prof. Dr. D.-P. Häder |
| Erstberichterstatter: | Prof. Dr. G. Lee |
| Zweitberichterstatter: | PD Dr. W. Mühlberg |

## Inhaltsverzeichnis

Anhang 1: Clinical Protocol ........................................................................................................1
Anhang 2: Unterschiede der Suchen 13 und 15 ...............................................................................27
Anhang 3: Suche vom 13.01.2004 – “Celecoxib AND (age OR aged)” sortiert nach Publikationsdatum..............................................................................................................35
Anhang 4: Summary of Results of the Literature Research...............................................................58
Anhang 5: Einteilung der klinischen Studien aus dem Ergebnis der Literatursuche .................... 190
Anhang 6: Einteilung und Auflistung der Case Reports ................................................................ 193

## Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| Aβ | β-Amyloid |
| ACE | Angiotensine Converting Enzyme |
| ACh | Acetylcholine |
| AD | Alzheimer's Disease |
| ADP | Adenosin Diphosphate |
| AE | Adverse Event |
| AERD | Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease |
| AGS | American Geriatrics Society |
| AIA | Aspirin Induced Asthma |
| AMI | Acute Myocardial Infarction |
| AS | Ankylosing Spondylitis |
| ASA | Amino Salicylic Acid |
| ASS | Acetyl Salicylic Acid |
| AUC | Area Under the Curve |
| $AUC_{SS}$ | Area Under the Curve at Steady State |
| BASFI | Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index |
| Betw. | Between |
| BF | Blood Flow |
| BP | Blood Pressure |
| CCC | Congenital Choledocal Cyst |
| CLASS | Celecoxib long-term Arthritis Safety Study |
| $CL_{crea}$ | Creatinine Clearance |
| $CL_{inulin}$ | Inulin Clearance |
| $CL_{ren}$ | Renal Clearance |
| CNS | Central Nervous System |
| COX | Cyclooxygenase |
| Cele. | Celecoxib |
| CI | Confidence Interval |
| Conc. | Concentration |
| Cond. | Condition |
| CV | Cardiovascular |
| Dexam. | Dexamethasone |
| Diast. | Diastolic |
| Diclo. | Diclofenac |
| Diff. | Difference |
| DIL | Drug Induced Lupus |
| Disc. | Discontinuation |
| ENT | Ear Nose and Throat |
| FAP | Familial Adenomatous Polyposis |

| | |
|---|---|
| FDA | Food and Drug Administration (U.S.) |
| GFR | Glomerular Filtration Rate |
| GI | Gastrointestinal |
| H2-ant. | H2-Receptor-Antagonist |
| h | Hour |
| HA | Hyaluronic Acid |
| HAQ | Health Assessment Questionnaire Disability Index |
| Hist. | History |
| HQL | Health-Related Quality of Life |
| IBD | Inflammatory Bowel Disease |
| Ibu. | Ibuprofen |
| IL | Interleukin |
| Inh. | Inhibitor(s) |
| iNOS | Isoforms of Nitric Oxide Synthase |
| INR | International Normalized Ratio |
| ISH | Idiopathic Stabbing Headache |
| $K^+$ | Potassium |
| $K_m$ | Michaelis Constant |
| LCCs | Lung Cancer Cells |
| LT | Leucotriene |
| Max. | Maximum |
| MDAP | Multi-Dose Assessment Period |
| Mel. | Meloxicam |
| Metho. | Methotrexate |
| Min. | Minutes |
| $Na^+$ | Natrium |
| Nabum. | Nabumetone |
| Napr. | Naproxen |
| Neg. | Negative |
| NF-κB | Tumor Nekrosis Factor κB |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartate |
| NO | Nitric Oxide |
| NOK | Norwegian Krone |
| Nonspec. | Nonspecific |
| NSAIDs | Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs |
| NSCLC | Non Small Cell Lung Cancer |
| OA | Osteo Arthritis |
| Ome. | Omeprazole |
| Ω-3 FA | Omega-3 Fatty Acids |
| OTC | Over the Counter |
| Pat. | Patients |

| | |
|---|---|
| PBMC | Peripheral Blood Mononuclear Cells |
| PEF | Peak Expiratory Flowmeter |
| PG(s) | Prostaglandin(s) |
| PGly | Proteoglycans |
| PK | Pharmacokinetic |
| PMP | Persistent Non-Malignant Pain |
| PO | Post Operative |
| Pos. | Positive |
| PPI | Proton Pump Inhibitor |
| Presc. | Prescription |
| PT | Prothrombin Times |
| PUFAs | Polyunsaturated Fatty Acids |
| RA | Rheumatoid Arthritis |
| RAAS | Renin Angiotensin Aldosterone System |
| Rec. | Receptor |
| Rofe. | Rofecoxib |
| RR | Relative Risk |
| SAE | Serious Adverse Event |
| SS | Sweet's Syndrome |
| Syst. | Systolic |
| $t_{1/2}$ | Half Life |
| TE | Thromboembolic |
| TdP | Torsade de Pointes |
| Treatm. | Treatment |
| Tx | Thromboxane |
| SDAP | Single-Dose Assessment Period |
| SF-36 | Medical Outcomes Study Form 36 |
| SLE | Systemic Lupus Erythematosus |
| SmPC | Summary of Product Characteristics |
| Sign. | Significant |
| UGI | Upper Gastrointestinal |
| UGIS | Upper Gastrointestinal Symptoms |
| VAS | Visual Analogue Scale |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| VIGOR | Vioxx Gastrointestinal Outcome Research |
| $V_{max}$ | Maximum Reaction Speed |
| vs | versus |
| WHO | World Health Organisation |
| WOMAC | Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index |
| yr | Years |

| Anhang 1: | Clinical Protocol |
|---|---|

# A SINGLE-CENTRE, CONTROLLED, OPEN LABELED PHASE IV STUDY ASSESSING THE CLINICAL PHARMACOKINETICS OF CELECOXIB IN MULTIMORBID ELDERLY (65≤) PATIENTS

| Protocol Number: CLX-65+ | Status: version 5/2004 |
|---|---|

**Study Medication:** Celecoxib

**Study Phase:** IV

**Date:** 23.01.2004

## SIGNATURES

---

Principal Investigator Date

Prof. Dr. med. Cornel Sieber
Medizinische Klinik 2, Geriatrische Tagesklinik
Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg
Lehrstuhl Innere Medizin - Gerontologie
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
D-90419 Nürnberg

---

Co-ordinating Investigator Date

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg
Medizinische Klinik 2
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
D-90419 Nürnberg

---

Study and Site Manager Date

Prof. Dr. med. Cornel Sieber

## TABLE OF CONTENTS


| | | |
|---|---|---|
| 1. | SUMMARY | p. 6 |
| 2. | ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS OF TERMS | p. 8 |
| 3. | BACKGROUND INFORMATION AND STUDY RATIONALE | p. 8 |
| 3.1. | Pharmacokinetics Overview | p. 8 |
| 3.2 | Study Rationale | p. 9 |
| 4. | STUDY OBJECTIVES AND ENDPOINTS | p. 9 |
| 4.1 | Objectives | p. 9 |
| 4.1.1 | Primary Objectives | p. 9 |
| 4.1.2 | Secondary Objectives | p. 9 |
| 5. | STUDY DESIGN AND DESIGN RATIONALE | p. 10 |
| 5.1. | Design | p. 10 |
| 5.1.1 | Trial Phases | p. 10 |
| 5.1.2 | Subject Recruitment | p. 10 |
| 5.1.3 | End of Trial | p. 10 |
| 5.1.3.1 | Scheduled End of Trial | p. 10 |
| 5.1.3.2 | Premature Termination | p. 10 |
| 5.1.3.3 | Subject Withdrawal | p. 10 |
| 5.2 | Rationale | p. 11 |
| 6. | PATIENT SELECTION | p. 11 |
| 6.1 | Definition of Trial Population | p. 11 |
| 6.2 | Patient Inclusion Criteria | p. 11 |
| 6.2.1 | Study Group | p. 12 |
| 6.2.2 | Control Group | p. 12 |
| 6.3 | Patient Exclusion Criteria | p. 12 |
| 7. | SCHEDULE OF EVENTS | p. 13 |
| 7.1 | Screening | p. 13 |
| 7.2 | Baseline Visit | p. 13 |
| 7.3 | Maintenance Visits | p. 13 |
| 7.4 | Final Assessment 48 Hours after Dosing | p. 13 |
| 7.5 | Adherence to the Protocol | p. 13 |
| 7.5.1 | Windows for time point of measurement | p. 13 |
| 7.5.2 | Compliance | p. 13 |
| 7.5.3 | Replacement of Dropouts and Withdrawals | p. 14 |
| 8. | TREATMENT | p. 14 |

8.1 Study Product p. 14
8.1.1 Description p. 14
8.1.2 Source of Drug p. 14
8.2 Treatment administration p. 14
8.2.1 Treatment Dose and Schedule p. 14
8.2.2 Concomitant Medication and other Therapies p. 14
9. OBSERVATIONS AND METHODS p. 14
9.1 Safety p. 14
9.1.1 Adverse Events p. 14
9.1.2 Serious Adverse Events p. 15
9.1.3 Eliciting Adverse Event Information p. 15
9.1.4. Criteria of Causal Relationship p. 15
9.1.5 Documentation and Reporting of Adverse Events p. 16
9.1.6 Emergency Measures p. 16
9.2 Pharmacodynamic Effects p. 16
9.2.1 BMI and Body Fat p. 16
9.2.2 Blood Pressure and Pulse Rate p. 17
9.2.3 Laboratory Parameters p. 17
9.3 Bioanalysis and Pharmacokinetics p. 17
9.3.1 Blood Sampling p. 17
9.3.2 Sample Preparation p. 17
9.3.3 Assay Site p. 17
9.3.4 Sample Shipment p. 17
9.3.5 Bioanalytical Methods p. 18
10. PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC ASSESSMENTS p. 18
10.1 Overview p. 18
10.1.1 Blood Specimen Collection Times and Procedures p. 18
10.1.2 Pharmacokinetic Specimen Collection Handling p. 18
10.1.3 Documentation of Study Drug Dosing Times p. 18
10.1.4 Documentation of Intake of Non Investigational Medicine p. 18
10.1.5 Drug Concentration Measurements p. 18
10.1.6 Drug Effect Measurements p. 18
11. STATISTICS p. 19
11.1 Objectives p. 19
11.2 Planned Analysis p. 19

11.2.1 Populations p. 19
11.2.2 Time Courses of the Plasma Concentrations p. 19
11.2.3 Non-compartmental Pharmacokinetic Analysis p. 19
11.2.4 Comparative Analysis p. 20
11.2.5 Data Transformation p. 20
11.2.6 Sample Size Consideration p. 20
11.2.7 Handling missing Data p. 20
12. QUALITY CONTROL AND QUALITY ASSURANCE p. 20
13. DOCUMENTATION p. 20
13.1 Forms provided p. 21
13.1.1 Trial Master File p. 21
13.1.2 Subject Information/Consent Form p. 21
13.1.3 Case Report Form (CRF) p. 21
13.2 Procedures p. 21
13.2.1 Data Recording and Capture p. 21
13.2.2 Corrections p. 22
13.2.3 Return of Forms p. 22
13.2.4 Archiving / Data storage p. 22
14. RESPONSIBILITIES, REPORTING AND PUBLICATION p. 22
14.1 Study Responsibilities p. 22
14.2 Trial Report p. 22
14.3 Publication p. 23
15. Ethical and Legal Requirements p. 23
15.1 Benefit-Risk Assessment p. 23
15.1.1 Safety of the Investigational Compound p. 23
15.1.2 Amount of Blood Samples p. 23
15.2 Ethical Legal Considerations p. 23
15.2.1 General Regulations p. 23
15.2.2 Subject's Consent p. 23
15.2.3 Ethics Committee p. 24
15.2.4 Notification and Filing with the German Health Authorities p. 24
15.2.5 Insurance p. 24
15.2.6 Confidentiality p. 24
15.3 Rules for Amending Protocols p. 25
16. REFERENCES p. 25
17. APPENDICES p. 26

## 1. SUMMARY

| | |
|---|---|
| **Title** | A SINGLE-CENTRE, CONTROLLED, OPEN LABELED PHASE IV STUDY ASSESSING THE CLINICAL PHARMACOKINETICS OF CELECOXIB IN MULTIMORBID ELDERLY (65≤) PATIENTS |
| **Phase** | Clinical Phase IV |
| **Indication** | OA, RA and related pain |
| **Primary Endpoints** | • $c_{max}$ and AUC for celecoxib |
| **Secondary Endpoints** | • $t_{max}$ and $t_{1/2}$ for celecoxib<br>• Pulse, systolic and diastolic blood pressure, BMI and body fat |
| **Safety Endpoints** | Are the drug-related discontinuation rate and serious adverse events |
| **Subjects** | number of patients: 10 per group<br>type: hospitalised multimorbid patients; control group: non-multimorbid patients<br>sex: half female and half male per group<br>age: 65 years of age or older |
| **Investigators** | Prof. Dr. med. Cornel Sieber<br>Priv. Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg |
| **Trial Centre** | Medizinische Klinik 2<br>Abteilung für Innere Medizin und Geriatrie<br>Klinikum Nürnberg:<br>Klinikum Nürnberg Nord<br>Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1<br>D-90419 Nürnberg<br>Klinikum Nürnberg Süd<br>Breslauer Str. 201<br>D-90471 Nürnberg |
| **Planned trial dates** | Summer 2004 to winter 2004 |
| **Trial design** | Assessment of plasma concentration time data and selected pharmacodynamic parameters of a single dose 200 mg celecoxib over a period of five half-lives |
| **Duration of treatment/ Observation per subject** | A period of 5 half-lives, calculated with a median half-life duration of ten hours, after a single oral dose of 200 mg celecoxib along with 150 ml cold water administered after 8 hours fasting period |
| **Study Medication** | Celecoxib |
| **Dosage Form** | Hard capsule |
| **Route of Administration** | oral |

| | |
|---|---|
| **Dose Regimen** | single oral dose of 200 mg celecoxib |
| **Clinical monitor** | Katja Häfner |
| **Bio-Analysis** | Laboratory Klinikum Nürnberg Nord |
| **Pharmacokinetics** | Institute for Clinical Pharmacology University Erlangen-Nürnberg (chair Prof. Brune) |
| **Statistics** | Institute for Biometry and Epidemiology University Erlangen-Nürnberg (chair Prof. Gefeller) |
| **Head of Clinical Trial**<br>**Leiter der Klinischen Prüfung** | Prof. Dr. med. Cornel Sieber |

## 2. ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS OF TERMS

| | |
|---|---|
| AE | adverse event |
| AEF | adverse event form |
| a.m. | before noon |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve |
| BP | blood pressure |
| CI | confidence interval |
| CL | creatinine clearance (estimated by the Cockroft and Gault equation) |
| $c_{max}$ | maximum plasma concentration |
| CRF | case report form |
| DBP | diastolic blood pressure |
| h | hours |
| HR | heart rhythm |
| OA | osteo arthritis |
| PD | pharmacodynamic |
| PK | pharmacokinetic |
| p.m. | after noon |
| RA | rheumatoid arthritis |
| SBP | systolic blood pressure |
| SAE | serious adverse event |
| $t_{max}$ | time when $c_{max}$ is reached |
| $t_{1/2}$ | half-life |

## 3. BACKGROUND INFORMATION AND STUDY RATIONALE

Celecoxib is a nonsteroidal anti-inflammatory drug that selectively inhibits the cyclo-oxygenase-2 isoenzyme at therapeutic concentrations. A comprehensive MEDLINE research of the english language literature was performed to identify all published literature concerning the topic “celecoxib AND (aged OR age)”. Results from this research have shown that there is little known about the actual risk of the usage of celecoxib in the elderly, aged 65 years or older. In the course of the approval of Celebrex® studies were undertaken to assess pharmacokinetic data in elderly versus young subjects and to evaluate the influence of mild renal or hepatic impairment on celebrex’s pharmakocinetics. However, the study populations choosen were mainly healthy subjects or subjects with one defined grade of impairment.
In other studies blood pressure is an easily assessed dynamic parameter that represents indirectly the effect on the cardiovascular system, as vascular tonus is also regulated by the mediators produced through activity of the cyclooxygenase isoenzymes.
To our knowledge there are few studies assessing the pharmacokinetics of celecoxib in the elderly and none in not healthy elderly subjects. As the need for this substance class is especially high in this age category, mainly in people who are suffering from more than just arthritic diseases, this study will be conducted in order to determine pharmacokinetic data and secondary to this selected pharmacodynamic parameters of celecoxib in multimorbid elderly patients.

### 3.1. Pharmacokinetics Overview

Characterisation of the substance’s pharmacokinetic profile was assessed in the course of approval. Celecoxib shows a good oral absorption and reaches maximum plasma levels after 2 to 3 hours. It is eliminated following hepatic phase-I-metabolism via CYP2C9, hydroxylation, oxidation and partial glucuronidation. Within therapeutically plasma concentrations, the extent of plasma protein binding is approximately 97%. Celecoxib is not primary erythrocyte

bound. The elimination half-life ranges from 8 to 12 hours. Steady-state plasma concentrations are reached within 5 days of treatment. Only celecoxib has a pharmacological activity, none of it's metabolites.
The plasma concentration of celecoxib is increased about 50% in healthy elderly male subjects and about 100% in healthy elderly female subjects. In comparison with normal hepatic function, patients with mild hepatic insufficiency have a median increase in $c_{max}$ of 53% and in AUC of 26%. The corresponding values in patients with moderate hepatic insufficiency are 41% and 146%. The rate of metabolism in patients with mild to moderate hepatic insufficiency is primarily corresponding with their albumin values.

### 3.2 Study Rationale

There are still pharmacokinetic data available from the population group of the elderly, but the subjects treated in these studies, to our opinion, do not adequately represent the majority of users in this population group. As the average elder user is often taking more than one concommitant medication along with an NSAID, and is suffering from different more or less severe insufficiencies.
Therefore the primary purpose of the present study is to asses the drug behaviour of a single oral dose 200 mg celecoxib in multimorbid elderly patients. Secondary purpose includes the evaluation of a possible influence of age, gender, disease status, BMI and body fat on the pharmacokinetic parameters after single dose 200 mg celecoxib, to assess potential pulse or blood pressure changes after single dose administration.
This study will be performed in accordance with International Conference of Helsinki (i.e., the recommendations guiding physicians in biomedical research involving human patients adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and later revisions).
As stated in the German SmPC there is little experience about the use of celecoxib in patients with renal impairment and the pharmacokinetics in this group of patients is not yet analysed. Therefore this study is conducted to learn more about the efficacy and safety of celecoxib in subjects aged 65 years or elder and suffering from more than one disease or insufficiency. Only insufficient data are published concerning celecoxib related cardiac or renal adverse events, or studying some dynamic functions during the use of celecoxib in elderly patients.

## 4. STUDY OBJECTIVES AND ENDPOINTS

### 4.1 Objectives

The present study is conducted to assess the pharmacokinetics of a single oral dose 200 mg celecoxib administered at 8:00 a.m. after 8 hours fasting period in multimorbid elderly patients.

#### 4.1.1 Primary Objectives

Pharmacokinetics:
- $c_{max}$ and AUC for celecoxib

#### 4.1.2 Secondary Objectives

Pharmacokinetics:
- $t_{max}$, $t_{1/2}$ and MRT

Pharmacodymanics:
- Pulse, diastolic and systolic blood pressure
- BMI (= body mass index = body weight[kg] : $(\text{height}[m])^2$) and body fat

Safety Parameters:

- Any AE occuring during the study period

# 5. STUDY DESIGN AND DESIGN RATIONALE

The study is conducted in a single-centre, controlled, open labeled fashion assessing the clinical pharmacokinetics of celecoxib in a representative group of multimorbid patients and testing influence and possible relationship of selected PD parameters on the PK parameters. A single dose 200 mg celecoxib is administered orally along with 150 ml cold water in the morning after a 8 hours fasting period.

## 5.1. Design

As pharmacodynamic variables BMI and body fat are measured at screening, pulse, systolic and diastolic BP are measured during 24 hours before medication, the first 24 hours during medication and for 24 hours after the period of 5 half-lives. The pharmacokinetics are measured before celecoxib administration (0:00) and than 0:15, 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 4:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 36:00 and 48:00 hours after medication. The study population is representative for a group of hospitalized, multimorbid patients aged 65 years and older. The stuy center is at the Klinikum Nürnberg Institution for Internal Medicine and Geriatrics. The main investigator of this study is Prof. Dr. med. Cornel Sieber.

### 5.1.1 Trial Phases

Upon hospitalization a complete medical history will be taken, followed by a physical examination (incl. recumbent blood pressure and pulse rate) and a 12-lead supine electrocardiogram. Blood will be collected for clinical chemistry. After screening patients' medical history eligible subjects are formally entered.
Each subject is intended to be investigated for a period of 3 days. Subjects are hospitalised an adequate time before dosing until 3 days after dosing.

### 5.1.2 Subject Recruitment

Twenty (20), half (10) male and half (10) female patients are recruited from the hospitalised patients at the study centre.

### 5.1.3 End of Trial

*5.1.3.1 Scheduled End of Trial*

The trial (incl. data analysis and report) will close approximately 10 months after the first patient has been recruited.

*5.1.3.2 Premature Termination*

The study will be terminated prematurely if:

- new toxicological or pharmacological findings or serious adverse events invalidate the earlier positive benefit-risk-assessment,
- adverse events occur in such prominence (i.e. severity and frequency) that the proposed schedule can no longer be adhered to.

*5.1.3.3 Subject Withdrawal*

An individual subject is to be withdrawn from the study if:

- the subject withdraws consent (= drop-out), which he/she is allowed to at any time and with out the need to justify his/her decision,

- the subject requires treatment with any medication known or suspected to interfere with the study medication,
- the subject is no longer able to participate for other medical reasons (e.g. surgery, adverse events, intercurrent diseases),
- if the subject – in spite of earlier evaluation upon recruitment – is suspected or known not to comply with eligibility criteria,
- or any other condition which to the opinion of the investigator no longer justifies or permits a safe participation of the subject.

### 5.2 Rationale

A placebo group is not considered necessary, because the aim of this study is to assess pharmacokinetics in a not yet examined population group, representing well the majority of the population suffering from OA, RA and related pain.
To evaluate a possible connection between BMI, body fat, age gender or disease status and celecoxib plasma levels, the values are taken upon recruitment.
Estimation of a potential change in pulse/blood pressure, baseline values are taken before medication at baseline visit, during and 48 hours or later after medication to see if there is a potential change pulse, systolic or diastolic blood pressure. In order to assess pharmacokinetic data the number of samples is considered necessary to receive complete and precise concentration-time data.

## 6. PATIENT SELECTION

This clinical trial can fulfil its objectives only if appropriate patients are enrolled. The following eligibility criteria are designed to select patients for whom protocol treatment is considered appropriate. All relevant medical and non-medical conditions should be taken into consideration when deciding whether this protocol is suitable for a particular patient. Eligibility criteria may not be waived by the investigator and are subject to review in the case of Good Clinical Practice (GCP) or a regulatory authority audit.

### 6.1 Definition of Trial Population

Ten (10) male or female patients per group are intended to complete the study. This sample size is expected to be sufficient to allow to describe PK parameters with adequate confidence (2-sided $\alpha$: 0,05) and power in each group.

### 6.2 Patient Inclusion Criteria

Definition multimorbidity:
The co-occurrence of multiple chronic or acute diseases and medical conditions within one person (Van den Akker et al; Eur J Gen Pract 1996).

*Selectivity criteria for multimorbidity:*
A patient is characterized as multimorbid, when he/she is suffering from diseases affecting 4 or more different parts of the body systems described below.

For the here used definition of multimorbidity the body is divided into different systems.

- Cardiovascular System
- Respiratory System
- Renal System
- Central Nervous System
- Musculosceletal System

- Gastroenterological System (including the Liver)
- Endocrinological System

In both groups diseases are coordinated to this different parts of the body system.
The disease status is accepted, if a patient is treated with a corresponding medication.
The coordination of diseases to the body systems matches the 'International Classification of Diseases' (ICD) Nr. 10.

*Selectivity criteria for **non**-multimorbidity:*
A patient is characterized as not multimorbid, when he/she is suffering from diseases affecting 2 or less diffenrent parts of the above described body systems.

Patients must meet the following inclusion criteria to be eligible for enrolment into the study:

### 6.2.1 Study Group

1. Patients aged 65 years of age and older
2. Patients that would have been administered celecoxib for the treatment of OA, RA and related pain apart from this trial during their hospitalisation
3. Patients classified as multimorbid according to the definition stated below
4. Evidence of a personally signed and dated informed consent document indicating that the patient (or a legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial.
5. Patients who are willing and able to comply with scheduled visits, treatment plan, laboratory tests and other study procedures.

### 6.2.2 Control Group:

1. Patients aged 65 years of age and older
2. Patients that would have been administered celecoxib for the treatment of OA, RA and related pain apart from this trial during their hospitalisation
3. Patients **not** classified as multimorbid according to the definition stated below
4. Evidence of a personally signed and dated informed consent document indicating that the patient (or a legally acceptable representative) has been informed of all pertinent aspects of the trial.
5. Patients who are willing and able to comply with scheduled visits, treatment plan, laboratory tests and other study procedures.

### 6.3 Patient Exclusion Criteria

The presence of any of the following will exclude a patient from study enrolment :

1. Concomitant medication with warfarin, NSAR (acetylsalicylicacid is allowed as cardioprotective agent), cyclosporine, tacrolimus, lithium or fluconazole
2. Hypersensitivity to celecoxib
3. Known hypersensitivenes to sulphonamides
4. Patients who have experinced asthma, urticaria, or allergic-type reactions after taking acetylsalicylic acid (aspirin) or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including other cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors
5. Patients with active peptic ulcers or gastrointestinal bleedings
6. Patients with acute infectious diseases
7. Severe decompensated heart failure
8. Severe hepatic impairment with serum-albumin < 25 g/l or a Child-Pugh ≥ 10
9. Severe renal impairment with an estimated creatinin clearance < 30 ml/min
10. Patients participating in other investigational drug studies or having received

other investigational drugs

## 7. SCHEDULE OF EVENTS

The Schedule of Events shows the assessments required at each visit during the trial. In addition to this please find the flowchart (Appendix 5).

### 7.1 Screening

Informed consent must be obtained before a patient participates in this study (see Appendix 1 for a proposed informed consent form). Those patients who require washout of an other NSAIDs may begin washout after this visit. Washout should follow a period of 5 half-lives of the concerned NSAID. Instead of the NSAID patients receive tramadol at an adequate dose, except during the time window from celecoxib administration to 48 hour after dosing. Screening assessment include:

1. Inclusion/Exclusion criteria
2. History of OA, RA or related pain therapy
3. Concomitant therapy review
4. Screening laboratory tests including all routine laboratory screening tests for internal medicine (incl. serum creatinine)

### 7.2 Baseline Visit

All results from the Screening assessment must be available for review at this visit. Assessment performed at this visit include:

1. Review of inclusion/exclusion criteria to confirm patient eligibility
2. Body fat measurement
3. Evaluation of BMI (= body mass index = body weight[kg] : $(\text{height[m]})^2$)
4. 24 hours pulse, diastolic and systolic BP measurement
5. Laboratory tests for baseline values of celecoxib plasma concentration
6. Study medication dispensing

### 7.3 Maintenance Visits

The following assessments will be completed when study medication is administered:

1. Administration of celecoxib
2. Pulse, diastolic and systolic BP measurement over 24 hours starting with celecoxib administration
3. Pharmacokinetic sampling

### 7.4 Final Assessment 48 Hours after Dosing

1. 24 hours pulse, diastolic and systolic BP measurement

### 7.5 Adherence to the Protocol

#### 7.5.1 Windows for time point of measurement

- The exact times of the measurements and samples will be recorded by the medical personnel in the subject's CRF.

#### 7.5.2 Compliance

Compliance will be assured by administration of the investigational medications under surveillance.

### 7.5.3 Replacements of Dropouts and Withdrawals

At least 10 subjects per group are planned to complete the study. All dropouts or withdrawals from the study are to be replaced.

## 8. TREATMENT

### 8.1 Study Product

#### 8.1.1 Description

Celecoxib is used as CELEBREX® 200 mg Hartkapseln, Pharmacia/Heumann/Heinrich Mack Nachf./Parke-Davie/Pfizer/Searl approved on 18th may 2000 by the German BfArM. The study medication is administered as a single oral dose of 200 mg celecoxib.

#### 8.1.2 Source of Drug

All study medication will be received as CELEBREX® 200 mg Hartkapseln from the study center's pharmacy.

### 8.2 Treatment administration

#### 8.2.1 Treatment Dose and Schedule

200 mg celecoxib is administered orally as a single dose after a 8 hour fasting period.

After taking the capsule in the mouth the patient is instructed to swallow theitm immediately along with 150 ml cold water.

Each dose is taken in the morning after an overnight fast and rest; the subjects remain recumbent (from –00:30 to at least 01:00 h) and fasted (until 1:00 h after dosing, i.e. after completion of sampling at that time).

The exact time of intake is recorded in the CRF (study time 0:00).

#### 8.2.2 Concomitant Medication and other Therapies

The only NSAID permitted is 100 mg acetylsalicylic acid per day as cardioprotective agent. No other NSAID is allowed during the study period starting with finishing the screening visit until 72 hours (last sampling 48h after dosing + 24h final pulse/BP assessment) after medication with celecoxib. Other prohibited therapies are lithium, fluconazole, warfarin, cyclosporine and tacrolimus.
Use of acute or chronic medications for other medical conditions will be allowed based on clinical judgement/practice. All concomitant medications must be noted on CRF (Appendix 1).

## 9. OBSERVATIONS AND METHODS

### 9.1 Safety

#### 9.1.1 Adverse Events

An adverse event is any untoward medical occurrence in a patient or  clinical trial subject administered a medical product which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.
Adverse events include the following:

- All suspected medication adverse reactions.
- All reactions from medication overdose, abuse, withdrawal, sensitivity, or toxicity.
- Apparently unrelated illnesses, including the worsening of a pre-existing illness.
- Injury or accidents. Note that if a medical condition is known to have caused the injury or accident (a fall secondary to dizziness), the medical condition (dizziness) and the accident (fall) should be reported as 2 separate adverse events.
- Abnormalities in physiological testing or physical examination findings that require clinical interventions or further investigation.

**9.1.2 Serious Adverse Events**

A serious adverse event (SAE) is any untoward medical occurrence or effect that at any dose:

- results in death
- is life-threatening
- requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation
- results in persistent or significant disability or incapacity
- is a congenital anomaly or birth defect
    - Life threatening in the definition of a serious adverse event refers to an event in which the subject was at risk of death at the time of event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it were more severe
    - Medical judgement should be exercised in deciding whether an adverse event is serious in other situations. Important adverse events that are not immediately life-threatening or do not result in death or hospitalisation but my jeopardise the subject or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above, should also be considered serious.

**9.1.3 Eliciting Adverse Event Information**

The investigator is to report all directly observed serious adverse events and all serious adverse events spontaneously reported by the trial patient using concise medical terminology. In addition each trial patient will be questioned about adverse events at each clinical visit. At all visits the question will be “Since the last visit, have you had any health problems (Hatten Sie seit dem letzten Besuch gesundheitliche Probleme)?”

**9.1.4. Criteria of Causal Relationship**

The presumed relationship between the test substance and all adverse events will be evaluated according to the following criteria:

- <u>Certain:</u> A reaction that follows a reasonable temporal sequence from administration of the drug or at proved drug concentrations in body fluids or tissues; that follows a known or expected response pattern to the suspected drug; that is confirmed by improvement on stopping or reducing the dosage of the drug, and reappearance of the reaction on repeated exposure.

- Probable: A reaction that follows a reasonable temporal sequence from administration of the drug, that follows a known or expected response pattern to the suspected drug; that is confirmed by improvement on stopping or reducing the dosage of the drug and that could not be reasonably explained by the known characteristics of the patient's clinical state.
- Possible: A reaction that follows a reasonable temporal sequence from administration of the drug and that follows a known or expected response pattern to the suspected drug but that could readily have been produced by a number of other factors.
- Unlikely: A reaction that does not follow a reasonable temporal sequence from administration of the drug and that is more likely explained by drug unrelated factors, albeit that a causal relationship to the investigational medication cannot be excluded beyond reasonable doubt.
- Unrelated: Any event for which there is sufficient and conclusive information that the event is not relates to the study drug.
- Not assessable: A judgement of the relation to study drug is not possible. The statements that are available will not suffice for a definite judgement.

### 9.1.5 Documentation and Reporting of Adverse Events

The investigator is responsible for recording all adverse events on the CRF which occur during the study (including all deviations of laboratory values from normal ranges), regardless of their relationship to the study medication.

Each AE is to be classified by the investigator as SERIOUS or NONSERIOUS and an assessment regarding the CAUSAL RELATIONSHIP to the study drug has to be performed. If an event occurs which is both **serious and causally related** to the study drug it has to be reported within 15 calendar days to the german BfArM in written form using the serious adverse event form in Appendix (form: 'Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkung'). Non serious adverse drug reactions (adverse events which are both **non serious and causally related to the study drug**) have to be notified to the BfArM at the end of the study together with the relevant summary evaluation. This report contains information on the absolute and relative frequency in which the adverse drug reactions occurs.
The concerned Ethics Committee has to be informed about all SUSARs (suspected unexpected serious reactions) in written form(form: 'Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkung'). SUSARs are Adverse events which are **serious and causally related and unexpected (unlabeled).**

### 9.1.6 Emergency Measures

An adverse event will, if necessary, be treated symptomatically following standard medical practice. In case of a serious adverse event, the subject shall be kept under contrast supervision in or hospital until the pathological signs, symptoms or test findings have returned to a medically acceptable level.

### 9.2 Pharmacodynamic Effects

As pharmacodynamic parameters BMI, body fat, 24 hours pulse and BP will be assessed.

### 9.2.1. BMI and Body Fat

The body mass index is calculated as body weight[kg] / (height[m])$^2$. Weighing and measureing the height will be done at baseline visit. Using a conventional gaged balance at the study center or beeing estimated by the ivestigator, if the patient cannot be weight.

Body fat is measured with a body fat balance (Akern BIA 101, MEDI CAL HealthCare GmbH, Karlsruhe) in per cent from whole body weight (%).

### 9.2.2 Blood Pressure and Pulse Rate

Blood pressure (SBP/DBP[mmHg]) will be measured according to Riva/Rocci using an automated oscillometric device (Custo Screen, Bergmann GmbH für Medizintechnik), which also indicates the corresponding pulse rate (HR, [bpm]).

Upon recruitment, during the study and at the final assessment BP will be measured.

### 9.2.3 Laboratory Parameters

Clinical chemistry (serum)
Routine laboratory screening tests for internal medicine will be done at screening assessment.

## 9.3 Bioanalysis and Pharmacokinetics

### 9.3.1 Blood Sampling

For each profiling, the exact time of sampling (i.e. arithmetic difference between target time and actual time of sampling, whilst profiling time 0:00 = time of administration) will be recorded in the CRF (Appendix 1).

Before administering the single dose celecoxib an indwelling venous catheter will be positioned in a suitable forearm vein. This access should be kept, if possible until completion of the profiling.

Venous blood (12 ml) for the determination of celecoxib plasma concentrations will be sampled at the following time points:

Pre-dose, 0:15, 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 4:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 36:00 and 48:00 hours after morning dose (15 samples).

### 9.3.2 Sample Preparation

*Quantification of Celecoxib in Plasma*

EDTA blood samples (12 ml) are taken and centrifuged immediately. Then samples are stored at –80°C for no longer than two months before preparation for quantification. After liquid extraction the samples' celecoxib plasma concentrations are evaluated with reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled to atmospheric pressure chemical ionization (APCI) mass spectrometry (MS). (Werner U. et al; 2001)

### 9.3.3 Assay Site

The termination of celecoxib will be carried out by PD Dr. Burkhard Hinz, under the responsibility of Prof. Kay Brune.

### 9.3.4 Sample Shipment

At appropriate times, samples will be transported to the Assay Site, packed in sufficient dry ice to assure that they remain frozen for at least two days.

The analyst must be notified by a phone call (PD Dr. B. Hinz, Tel: 09131-852 2754) at least one day in advance of when delivery is to be made. Samples should be stored by subject so that all samples from a given subject are readily accessible. An inventory of samples shipped must be included. Packing and shipment of plasma samples must be in accordance with the current guidelines.

#### 9.3.5 Bioanalytical Methods

Determinations of celecoxib will be performed by using a sensitive and specific high performance liquid chromatography-mass spectrometry method. Determinations will be conducted in accordance with the GLP-Guidelines.

## 10. PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC ASSESSMENTS

### 10.1 Overview

Plasma celecoxib concentration-time data will be used to assess population mean pharmacokinetic parameters and to describe the interpatient variability. Plasma celecoxib concentration-time data will also be used to evaluate any relationship between plasma concentrations and the co-variates age, gender, disease status, BMI, body fat, effects on pulse or BP and any safety event.

#### 10.1.1 Blood Specimen Collection Times and Procedures

Single blood specimens to asses the pharmacokinetic parameters will be drawn from each patient as described in the flowchart (Appendix 5).

#### 10.1.2 Pharmacokinetic Specimen Collection and Handling

The specimen collection and handling are given in 9.3.1 ‘Blood Sampling’ and 9.3.2 ‘Quantification of Celecoxib in Plasma’.

#### 10.1.3 Documentation of Study Drug Dosing Times

Noncompliance with study drug intake can be an important confounding factor and may lead to inappropriate interpretation of the pharmacokinetic results. Special care should be taken to accurately record the exact dosage time and the date and exact time of collection of each blood specimen.

#### 10.1.4 Documentation of Intake of Non Investigational Medicine

In order to characterise possible drug-drug interactions between celecoxib and other non investigational medications, the precise use in concomitant medications should be recorded in the CRF and should be checked at each pharmacokinetic measurement if there are any changes.

#### 10.1.5 Drug Concentration Measurements

Plasma concentrations of celecoxib will be determined using a validated bioanalytical method.

#### 10.1.6 Drug Effect Measurements

Potential change in pulse rate or blood pressure will be determined using a commonly used, validated method.

## 11. STATISTICS

### 11.1 Objectives

The study is conducted to assess the plasma pharmacokinetics of celecoxib in multimorbid elderly patients after a single oral dose of 200 mg celecoxib in order to see, if the mean PK values of this population group are different from the known mean PK values in non-multimorbid elderly subjects.

### 11.2 Planned Analysis

#### 11.2.1 Populations

All subjects who reasonably adhered to all protocol conditions i.e. who met the eligibility criteria and completed the study for the planned visits with test results for the respective study period in accordance with all relevant aspects of the protocol constitute the 'per protocol' data set (PP). Only this data set is considered for pharmacokinetic evaluation. Subjects who were discontinued prematurely will not be evaluated.
All individual data will be listed. The data obtained will be used to check whether the study protocol has been adhered to (e.g. inclusion and exclusion criteria, time windows). Eventual deviations are reported.

#### 11.2.2 Time Courses of the Plasma Concentrations

All individual concentrations will be tabulated and presented graphically.
The time courses of the average celecoxib concentrations after administration of investigational treatment will be summarised by suitable descriptive measures: number of quantifiable data, arithmetic and geometric mean, arithmetic and geometric coefficient of variation, median, 25% and 75% quantiles, minimum and maximum.

#### 11.2.3 Non-compartmental Pharmacokinetic Analysis

For each individual, the time course of the concentration for each treatment will be characterised by following descriptive measures derived by standard non-compartmental approaches:

- $c_{max}$ — the concentration maximum, i.e. the highest observed concentration following administration
- $t_{max}$ — the time of $c_{max}$, subsequent to dosing
- $t_z$ — the time of the last quantifiable concentration of the time course of the concentrations
- $AUC(0\text{-}t_z)$ — AUC under the time course of the quantifiable concentrations; the area is calculated according to the combined linear/log-linear trapezoidal rule;
- $\lambda_z$ — apparent terminal disposition rate constant, i.e. the slope of the apparent terminal log-linear disposition phase
- $c'(t_z)^*$ — concentration at time $t_z$ fitted to according to $\lambda_z$
- $AUC(t_z\text{-}\infty)$ — AUC extrapolated beyond the time point of the last quantifiable concentration, calculated as: $c'(t_z)^*/\lambda_z$
- $AUC(0\text{-}\infty)$ — total AUC, calculated as $AUC(0\text{-}t_z) + AUC(t_z\text{-}\infty)$
- $t_{1/2}$ — apparent terminal half-life calculated as: $\ln(2)/\lambda_z$
- AUMC* — area under the statistical 1st movement curve, i.e. the curve of the product of concentration and time versus time, from zero to infinity

- MRT mean residence time, calculated as: MRT = AUMC/AUC

The calculations will be based on the target times of sampling; deviations from target time – unless marginal - will be accounted for.

The individual pharmacokinetic measures will be tabulated and summarised by: number of quantifiable data, arithmetic and geometric mean, arithmetic and geometric coefficient of variation, median 25% and 75% quantiles, minimum and maximum.

### 11.2.4 Comparative Analysis

Looking at the graphic of the data it will be judged if the data is normally distributed, or how the data departs from normality.
Regarding the manner of distribuation and the chosen sample size the best fitting test (i.e. Kolmogorov-Smimov Test) will be used to test ln-transformed $c_{max}$ and AUC data.
Ln-transformed AUC and $c_{max}$ are fitted to a general linear model with effects for subjects (1,....20), the period of five half-lives and single dose treatment with celecoxib. The linear regression would be used to describe the influence on key pharmacokinetic parameters, if any, of the co-variates age, gender, body weight, body fat and changes in pulse rate or blood pressure.

Celecoxib plasma concentrations in the study population are evaluated versus those known from studies conducted to evaluate the mean PK parameters in elderly subjects on the basis of 95% confidence interval (=CI) of the true age group ratios of AUC and $c_{max}$ of celecoxib.

Estimates and 95% CI of the inter-group differences (i.e. difference between men and women) with regard to MRT and $t_{max}$ will be evaluated.

### 11.2.5 Data Transformation

It is expected that the concentrations of celecoxib and the respective AUC arise from a log-normal distribution.

### 11.2.6 Sample Size Consideration

On the basis of previously conducted trials a sample size of n=10 per group is considered as appropriate to assess PK data with adequate power and confidence.

### 11.2.7 Handling missing Data

All withdrawals will be documented and the reason for withdrawal recorded. All data of subject who withdraw will be documented and discussed, as necessary, in the final report of the study. Missing data will be dealt with on an individual basis. The data of subjects who withdraw after screening examination and prior to the first treatment phase will not be reported.

## 12. QUALITY CONTROL AND QUALITY ASSURANCE

Monitoring visits to the trial will be made during the whole trial to ensure that all aspects of the protocol are followed. The investigator guarantees direct access to source documents by the German regulatory authority.

## 13. DOCUMENTATION

### 13.1 Forms provided

#### 13.1.1 Trial Master File

A trial master file is kept at the investigator's site (INV-TMF). The INV-TMF containing all information and forms necessary for the preparation an documentation of an orderly conduct of the trial is prepared by the Monitor an updated an kept securely by the investigator. It is subject to monitoring and auditing.

#### 13.1.2 Subject Information/Consent Form

A form is provided to document the informed consent. After the subject signs the form, this form will be kept in the subject's medical file by the investigator. A copy of the informed consent is handed over to the subject.

On the consent form, the subject is named and identified. The form furthermore specifies his/her ID-number and –initials, which are used for his/her identification throughout the study. The information on the consent form provides a suitable and sufficient basis for the unambiguous identification of the subject.

#### 13.1.3 Case Report Form (CRF)

A case report form to ensure a protocol compliant study conduct and data capture is found in Appendix 1. CRFs are filled out for each enrolled subject. CRFs serve as a source documents for monitoring, surveillance and audit. The CRF only contains coded reference to the subject.

### 13.2 Procedures

#### 13.2.1 Data Recording and Capture

CRFs are used to record clinical trial data and are an integral part of the trial. The records, therefore, must be legible and complete. All forms should be filled out using a blue or black ball-point pen.

At each visit, all available data will be recorded on the CRF. Additional, the appropriate CRF page(s) must be filled in for subject who discontinue prematurely. CRFs must be kept current as far as possible to reflect subject status at each phase during the course of trial.

Units of measurement other than those requested on the CRF must always be clearly indicated. All data fields must be completed. Unavailable information is to be noted by "NA" (not applicable), "UNK" (unknown), or "ND" (not done).

A declaration assuring the accuracy and content of the data in the case report forms must be signed by the principal investigator. The declaration is located at the and of the CRF and is signed for each subject enrolled, including those prematurely terminate from the trial for any reason. For each subject removed from the clinical trial, the reason for removal must be noted on the case report form.

Documented medical histories and narrative statements relative to the subjects progress during the trial and the originals of laboratory and other medical test results (e.g. ECGs, original laboratory data sheets, etc.) must be kept on file along with, but separate from the individual subject's CRF.

CRFs, progress notes and copies of laboratory and medical test results must remain available for inspection by the pertinent regulatory authority. The CRF at all time will be available for review by the clinical monitor.

### 13.2.2 Corrections

Errors must be lined out but not obliterated and the correction inserted, initialled and dated: corrections on a CRF must be made in such a way that they do not obscure the original entry e.g., a single black line draw through it, such as ~~11,3 mg~~.

### 13.2.3 Return of Forms

The CRFs remain on file in the Study Centre which assumes responsibility for filing and archiving.

### 13.2.4 Archiving / Data storage

As far as applicable, the analysis will be executed and documented in accordance with the OECD Good Laboratory Practice guideline (GLP) and to the conference report "Analytical Method Validation: Bioavailibility, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies", J. Pharm. Sci. 81 p 309-312 (1992).

The investigator must keep the subject identification from for at least 16 years after the ending of the trial. Subject files and other source data must be kept for not less than 15 years.

## 14. RESPONSIBILITIES, REPORTING AND PUBLICATION

### 14.1 Study Responsibilities

PD Dr. med. Mühlberg co-ordinates the study (CRF, study report).

The investigator – Prof. Dr. med. Cornel Sieber – is contracted with the overall responsibility of the study planning, logistic support, study conduct, quality surveillance and pharmacokinetic analysis of the study.

Institute of Clinical Pharmacology University Erlangen-Nuernberg is contracted with the orderly performance and reporting of the bioanalytical determinations.

Institute of Biometry and Epidemiology University Erlangen-Nuernberg / PD Dr. med. Mühlberg is contracted for the performance and reporting of the statistical analysis.

### 14.2 Trial Report

Upon completion of analytic procedures, results will be summarised in an analytical report by Katja Häfner. The report consists of: a description of the analytical method, a report on revalidation, a description of analytical procedures and a summary of the results of standard curves and quality controls, including descriptive statistics.

The bioanalytical results are made available to the investigator in a suitable identified format. The investigator will perform the necessary pharmacokinetic analyses on the basis of the tabulated time courses of the plasma concentrations.

The investigator will prepare a clinical summary of the study. A final integrated report, comprising clinical, analytical, pharmacokinetic and statistical aspects, will also be prepared.

This report will be review and signed by the investigators. It will be regarded as confidential and may be submitted to the regulatory authority.

### 14.3 Publication

All information concerning this study and not previously published is considered the investigator's confidential information. All study results remain property of the investigator and may be published only after his consent.

The investigator is reserved the right to publish the results upon completion of the study and is free to utilise all data derived from this study for scientific purposes.

## 15. ETHICAL AND LEGAL REQUIREMENTS

### 15.1 Benefit-Risk Assessment

Based on available preclinical and clinical data, SmPC information and the design of the study the investigator considers this trial to be ethically acceptable.

#### 15.1.1 Safety of the Investigational Compound

The chosen dose corresponds to the recommended daily dose stated in the german SmPC (Fachinformation).

#### 15.1.2 Amount of Blood Samples

Assessing the PK profile of celecoxib in this patient group 15 samples of 12 ml blood will be collected per patient. This is equivalent to 180 ml (144 ml on the first study day, 36 ml on the second study day) in total per patient.

### 15.2 Ethical Legal Considerations

#### 15.2.1 General Regulations

The study will be conducted in agreement with the following directives and guidelines:

- The Declaration of Helsinki (Somerset West Amendment, 1996)
- The German Drug Law (Arzneimittelgesetz §§ 40-42, 67)
- The german Directives regarding the conduct of clinical studies (Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, Bundesanzeiger Nr. 243: 16617, 30.12.1987, Deutsche Apoth Ztg 1988;128:165-167)
- The respective guidelines of the European Community: Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (Note for Guidance II/3976/88-EN, 04.05.1990 and II/3976/88-EN, 11.07.1990)
- ICH-Guidelines on GCP (Topic E6, Note for Guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/1995, Explanatory Note and Comments to the ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice CPMP/768/97 and Topic E8, Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials, CPMP/ICH/291/95)

#### 15.2.2 Subject's Consent

Each subject must be provided with a statement that the clinical trial involves research and that it was review and approved by an independent Ethics Committee; a fair explanation of the procedures to be followed, and their purpose, including identification of any procedure which are experimental; a description of any attendant discomforts and risks reasonably to be expected; a description in lay language of any possible side effects; an offer to answer any inquiries concerning the procedures, and an instruction that the person is free to withdraw his/her consent and discontinue participation in the project or activity at any time without prejudice to the subject (see Appendix 1).

The subject is also informed that his/her medical records which are relevant to the trial may be examined by authorised representatives of the regulatory authority.

The subject or a representative must give his/her written informed consent prior to participation in the trial. This consent must be witnessed, dated and retained by the investigator in each subject's file as part of the study records.

Should a protocol amendment be made, the subject consent form must be revised to reflect the changes to the protocol. It is the responsibility of the investigator to ensure that an amended written informed consent form is approved by the Ethics Committee, and that it is signed by all subjects subsequently entered in the trial and those currently in the trial, if affected by the amendment.

#### 15.2.3 Ethics Committee

The trial protocol is subject to the review by the Ethics Committee of the Chamber of Physicians of which the investigator is a member. Subjects will not be exposed to the study medications unless a favourable opinion has been expressed by the Ethics Committee.

The trial protocol and subject information form (see Appendix 1) must be review and approved by the Ethics Committee (EC). A copy of the letter of approval from EC, which contains specific identification of the documents approved must have been received by the investigator prior to the exposure of subject to study manipulations.

The EC is to be informed about every relevant change to the protocol as well as a change of principal investigator.
Records of the EC review and approval of all documents pertaining to this trial must be kept on file by the investigator and are subject to inspection and review of pertinent regulatory authority at any time during the trial.

#### 15.2.4 Notification and Filing with the German Health Authorities

The trail will be notified by the investigator and relevant documentation, the study protocol, CRF, patient information and approval by the EC will have been filed to the German Health Authority ("Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte") prior to the start of the study.

#### 15.2.5 Insurance

The investigator will take out a no-fault insurance cover for every subject included in the trial according to § 40 AMG (Arzneimittelgesetz). The conditions of this insurance cover are available to the investigator and the subject.

#### 15.2.6 Confidentiality

Medical information about individual subjects obtained in the course of this trial is confidential and may not be disclosed to third parties, except authorised auditors or inspectors. Confidentiality will be ensured by the use of code numbers for the identification of each subject; these code numbers will also be used for subject data in the subject files and in the diaries.

### 15.3 Rules for Amending Protocols

No changes in this protocol (with the exception of emergency modifications required for the subjects safety) will be permitted without the written approval of the signatories of the protocol.

The Ethics Committee must be informed of all subsequent important protocol amendments and of serious unexpected adverse events occurring during the trial likely to affect the safety of the subjects or the conduct of the trial. The Ethics Committee should be asked for its opinion if a reevaluation of the ethical aspects of the trial appears to be called for.

## 16. REFERENCES


1. Atrium, Ex Atrio Lux GmbH, Wissenschaftliche Fortbildung für Pharma/Medizin; „Anforderungen an klinische Prüfungen von Arzneimitteln"; 10./11.05.1999 (Weiterbilungsseminar der Apothekerkammer der Länder; publiziert in PZ 18/99 und DAZ)
2. www.bfarm.de; 3. Bekantmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach §29 Abs.1 Satz 2 bis 8 AMG
3. European Commission; ENTR/F2/BL D(2003); Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use; April 2003
4. Heidelberger Taschenbücher; Biomathematik für Mediziner; 2. Auflage, Springer Verlag
5. Platt, Mutschler. Pharmakotherapie im Alter. WVG 1999
6. ICH Topic E 6 Guideline for Good Clinical Practice
7. Note for Guidance on Good clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)
8. German SmPC Celecoxib 200 mg Hartkapseln
9. Van den Akker et al. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. Eur J Gen Pract 1996 ; 2:65-70
10. Van den Akker et al. Problems in determining occurence rates of multimorbidity. J Clin Epidem. 2001 ; 54:675-679
11. Perazella, Mark A. et al. Selective COX-2 Inhibitors: A pattern of Nephrotoxicity Similar to Traditional Anti-inflammatory Drugs. Am J Med 2001;111:64-67
12. Harris, Raymond C. COX-2 Inhibition and Renal Physiology. Am J Cardiol 2002; 89(suppl):10D-17D
13. Henao J et al. celecoxib-induced acute interstitial nephritis. Am J Kidney Dis 2002; 39(6):1313-7
14. Whelton A et al. COX-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and RFX in older hypertenisive osteoarthritis patients. Am J Ther 2001; 8(2):85-95
15. Ahmad SR et al. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. Drug Saf 2002; 25(7):537-44
16. Perazella Mark A. et al. COX-2 inhibitors and the kidney. Hosp Pract (OffEnd) 2001; 15;36(3): 43-46, 55-56

17. Whelton A et al. Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. Am J Ther 2000; 7(3):159-75
18. Whelton A et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. Arch Intern Med 2000; 160(10):1465-70
19. Lisse J et al. Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56(3):M167-75
20. Dilger K et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. J Clin Pharmacol 2002; 42(9):985-94
21. Schwartz JI et al. Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. Clin Pharmacol Ther 2002; 72(1):50-61
22. Yuh Lin et al. Substrate inhibition kinetics for cytochrome P450-catalized reactions. Drug Metabolism and Disposition 2001; http://dmd.aspetjournals.org
23. Perazella Mark A. et al. Selective COX-2-Inhibitors: A Pattern of Nephrotoxicity similar to traditional NSAIDs. The American Journal of Medicine 2001; Vol. 111 P. 64-67
24. Frishman William H. Effects of NSAID Therapy on Blood Pressure and Peripheral Edema. Am J Cardiol 2002; 89(suppl):18D-25D
25. Whelton Andrew et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on Blood Pressure and Edema in Patients 65+ Years of Age wtih Systemic Hypertension and Osteoarthritis. Am J Cardiol 2002; 90:959-963
26. Brenner SS et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. Clin Pharmacokin 2003; 42(3):283-92
27. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a slective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. Clin Pharmacokin 2000; 38(3):225-42
28. Werner, Ulrike et al. Investigation of the pharmacokinetics of celecoxib by liquid chromatography-mass spectromerty. Biomed. Chromatogr. 2002; 16:56-60
29. Patrignani P. et al. Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthase. J Pharmacol Exp Ther 1994; 271:1705-12

## 17. APPENDICES

| | |
|---|---|
| Appendix 1: | Case Report Form |
| Appendix 2: | Serious Adverse Event Report Form |
| Appendix 3: | Informed Consent Form (Patienteninformation, Einwilligungserklärung und Einwilligungserklärung Betreuer) |
| Appendix 4: | Sample Labels |
| Appendix 5: | Flow Chart |
| Appendix 6: | Declaration of Helsinki |

## Anhang 2: Unterschiede der Suchen 13 und 15

In Suche 15 und nicht in 13 enthaltene Dokumente:

| | |
|---|---|
| 14: Bouee S, Charlemagne A, Fagnani F, Le Jeunne P, Sermet C, Naudin F, Lancry PJ.<br>Changes in osteoarthritis management by general practitioners in the<br>COX2-inhibitor era-concomitant gastroprotective therapy.<br>Joint Bone Spine. 2004 May;71(3):214-20.<br>PMID: 15182793 [PubMed - in process] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 32: Clark DW, Layton D, Shakir SA.<br>Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events?:<br>Linking pharmacology with pharmacoepidemiology.<br>Drug Saf. 2004;27(7):427-56. Review.<br>PMID: 15141995 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 84: Burdan F, Korobowicz A.<br>[Coxibs: highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part II. Side effects]<br>Pol Merkuriusz Lek. 2003 Apr;14(82):352-5. Review. Polish.<br>PMID: 12868201 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 87: Chavez ML, DeKorte CJ.<br>Valdecoxib: a review.<br>Clin Ther. 2003 Mar;25(3):817-51. Review.<br>PMID: 12852704 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 134: Whelton A.<br>COX-2-specific inhibitors and the kidney: effect on hypertension and oedema.<br>J Hypertens. 2002 Sep;20 Suppl 6:S31-5. Review.<br>PMID: 12683425 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 176: Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J.<br>Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib.<br>Drug Saf. 2002;25(7):537-44. Review.<br>PMID: 12093311 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 179: Babic-Naglic D.<br>[Safety of celecoxib administration]<br>Reumatizam. 2002;49(2):26-8. Croatian.<br>PMID: 12476757 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 191: Peretz A.<br>[COX-2 inhibitor non-steroidal anti-inflammatory drugs, myth or reality?]<br>Rev Med Brux. 2001 Sep;22(4):A377-80. Review. French.<br>PMID: 11680204 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 207: Davies NM, Gudde TW, de Leeuw MA.<br>Celecoxib: a new option in the treatment of arthropathies and familial<br>adenomatous polyposis.<br>Expert Opin Pharmacother. 2001 Jan;2(1):139-52. Review.<br>PMID: 11336575 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 218: Sica DS, Schoolwerth AC, Gehr TW.<br>Pharmacotherapy in congestive heart failure: COX-2 inhibition: a cautionary<br>note in congestive heart failure.<br>Congest Heart Fail. 2000 Sep-Oct;6(5):272-276.<br>PMID: 12189288 [PubMed - as supplied by publisher] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 232: Clemett D, Goa KL.<br>Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain.<br>Drugs. 2000 Apr;59(4):957-80. Review. Erratum in: Drugs 2001;61(4):498.<br>PMID: 10804043 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |

| | |
|---|---|
| 235: Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM.<br>Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective<br>cyclo-oxygenase-2 inhibitor.<br>Clin Pharmacokinet. 2000 Mar;38(3):225-42. Review.<br>PMID: 10749518 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 240: Everts B, Wahrborg P, Hedner T.<br>COX-2-Specific inhibitors--the emergence of a new class of analgesic and<br>anti-inflammatory drugs.<br>Clin Rheumatol. 2000;19(5):331-43. Review.<br>PMID: 11055820 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |

In Suche 13 und nicht in Suche 15 enthaltene Dokumente:

| | |
|---|---|
| 2: Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J.<br>Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension.<br>Hypertension. 2004 Aug;44(2):140-5. Epub 2004 Jun 28.<br>PMID: 15226279 [PubMed - in process] | 65+: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 7: Olin JL, Chan A, Lazarus DS.<br>Pulmonary edema and possible pneumonitis associated with celecoxib.<br>Ann Pharmacother. 2004 Jun;38(6):1086. Epub 2004 Apr 30.<br>No abstract available.<br>PMID: 15122006 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 22: Hada M.<br>[Report of two cases with pleural effusion and ascites that responded dramatically to the combination of thalidomide, celecoxib, irinotecan, and CDDP infused in thoracic and abdominal cavities]<br>Gan To Kagaku Ryoho. 2004 Apr;31(4):613-7. Japanese.<br>PMID: 15114711 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 24: Zeng X, Ye Z, Yang W, Liu J, Zhang X, Zhou X, Zhou S.<br>[Clinical evaluation of celecoxib in treating type IIIA chronic prostatitis]<br>Zhonghua Nan Ke Xue. 2004 Apr;10(4):278-81. Chinese.<br>PMID: 15148925 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 26: Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, Tobis JS, Harvey PW.<br>S-adenosyl methionine (SAMe) versus celecoxib for the treatment of<br>osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial. [ISRCTN36233495].<br>BMC Musculoskelet Disord. 2004 Feb 26;5(1):6.<br>PMID: 15102339 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 38: Mir O, Dhote R, Scavennec R, Ropert S, Christoforov B.<br>Cyclooxygenase 2 selective inhibitor induced bowel stricture: a case report.<br>Gut. 2004 Jan;53(1):154. No abstract available.<br>PMID: 14684594 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 39: Romano CL, Duci D, Romano D, Mazza M, Meani E.<br>Celecoxib versus indomethacin in the prevention of heterotopic ossification<br>after total hip arthroplasty.<br>J Arthroplasty. 2004 Jan;19(1):14-8.<br>PMID: 14716644 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 53: Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG.<br>Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial.<br>Arthritis Rheum. 2003 Nov;48(11):3102-11.<br>PMID: 14613272 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 63: Schuster C, Wuthrich B.<br>Anaphylactic drug reaction to celecoxib and sulfamethoxazole: cross reactivity<br>or coincidence?<br>Allergy. 2003 Oct;58(10):1072. No abstract available.<br>PMID: 14510732 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 66: Harley C, Wagner S.<br>Persistence with COX-2 inhibitors in managed care: an analysis of claims data.<br>Manag Care Interface. 2003 Oct;16(10):38-45.<br>PMID: 14606259 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 70: MacDonald TM, Morant SV, Goldstein JL, Burke TA, Pettitt D.<br>Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs.<br>Gut. 2003 Sep;52(9):1265-70.<br>PMID: 12912856 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 71: Widlansky ME, Price DT, Gokce N, Eberhardt RT, Duffy SJ, Holbrook M,<br>Maxwell C, Palmisano J, Keaney JF Jr, Morrow JD, Vita JA.<br>Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren |

| | |
|---|---|
| Hypertension. 2003 Sep;42(3):310-5. Epub 2003 Jul 21.<br>PMID: 12874094 [PubMed - indexed for MEDLINE] | ☒ Ausschließlich |
| 73: Rolland P, Verdaris M.<br>Case report: multiple physicians, polypharmacy, and patient counseling.<br>J Am Pharm Assoc (Wash DC). 2003 Sep-Oct;43(5):550.<br>No abstract available.<br>PMID: 14626742 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 75: Chow LW, Wong JL, Toi M.<br>Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer: preliminary report.<br>J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Sep;86(3-5):443-7.<br>PMID: 14623542 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 76: Burak Cimen MY, Cimen OB, Eskandari G, Sahin G, Erdogan C, Atik U.<br>In vivo effects of meloxicam, celecoxib, and ibuprofen on free radical metabolism in human erythrocytes.<br>Drug Chem Toxicol. 2003 Aug;26(3):169-76.<br>PMID: 12953657 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 82: Finucane TE.<br>Pain management in patients with osteoarthritis.<br>JAMA. 2003 Jul 2;290(1):36; author reply 36.<br>No abstract available.<br>PMID: 12837705 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 84: Bandyopadhyay D.<br>Celecoxib-induced fixed drug eruption.<br>Clin Exp Dermatol. 2003 Jul;28(4):452.<br>No abstract available.<br>PMID: 12823316 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 91: Gagnon R, Julien M, Gold P.<br>Selective celecoxib-associated anaphylactoid reaction.<br>J Allergy Clin Immunol. 2003 Jun;111(6):1404-5.<br>No abstract available.<br>PMID: 12789245 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 99: Slordal L, Samstad S, Bathen J, Spigset O.<br>A life-threatening interaction between lithium and celecoxib.<br>Br J Clin Pharmacol. 2003 Apr;55(4):413-4.<br>No abstract available.<br>PMID: 12680891 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 106: Chen JJ, Yao PL, Yuan A, Hong TM, Shun CT, Kuo ML, Lee YC, Yang PC.<br>Up-regulation of tumor interleukin-8 expression by infiltrating macrophages: its correlation with tumor angiogenesis and patient survival in non-small cell lung cancer.<br>Clin Cancer Res. 2003 Feb;9(2):729-37.<br>PMID: 12576442 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 112: Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S.<br>Celecoxib-related renal papillary necrosis.<br>Arch Intern Med. 2003 Jan 13;163(1):114-5.<br>PMID: 12523925 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 119: Cancilleri F, Caione G, Di Martino A, Marinozzi A, Stellato GM, Denaro V.<br>[Effectiveness and tolerability of celecoxib in outpatient department practice]<br>Clin Ter. 2003 Jan-Feb;154(1):17-20. Italian.<br>PMID: 12854279 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 125: Handler J.<br>Drug-induced hypertension.<br>J Clin Hypertens (Greenwich). 2003 Jan-Feb;5(1):83-5.<br>No abstract available.<br>PMID: 12556663 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 129: Tsurko VV, Preobrazhenskii DV, Ob ukhova OA.<br>[Interactions of nonsteroid anti-inflammatory drugs with inhibitors of angiotensin-converting enzyme in patients with rheumatic diseases (a review)]<br>Ter Arkh. 2003;75(5):64-70. Review. Russian.<br>No abstract available.<br>PMID: 12847902 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 130: Wu GS, Zou SQ, Luo XW, Wu JH, Liu ZR.<br>Proliferative activity of bile from congenital choledochal cyst patients.<br>World J Gastroenterol. 2003 Jan;9(1):184-7. | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein |

| | |
|---|---|
| PMID: 12508379 [PubMed - indexed for MEDLINE] | ☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 142: Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK.<br>Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib.<br>Am J Kidney Dis. 2002 Nov;40(5):1086-90.<br>PMID: 12407655 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 145: Calkin AC, Sudhir K, Honisett S, Williams MR, Dawood T, Komesaroff PA.<br>Rapid potentiation of endothelium-dependent vasodilation by estradiol in postmenopausal women is mediated via cyclooxygenase 2.<br>J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):5072-5.<br>PMID: 12414874 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 149: Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC.<br>Cost of heart failure among hypertensive users of nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors.<br>Am J Manag Care. 2002 Oct;8(15 Suppl):S414-27.<br>PMID: 12416791 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 156: Gunja N, Graudins A, Dowsett R.<br>Lithium toxicity: a potential interaction with celecoxib.<br>Intern Med J. 2002 Sep-Oct;32(9-10):494.<br>No abstract available.<br>PMID: 12380707 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 159: Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, Vargas R.<br>Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers.<br>J Clin Pharmacol. 2002 Sep;42(9):1027-30.<br>PMID: 12211219 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 162: Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD.<br>The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma.<br>Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):2201-6.<br>PMID: 12209526 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 167: Alegria P, Lebre L, Chagas C.<br>Celecoxib-induced cholestatic hepatotoxicity in a patient with cirrhosis.<br>Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137(1):75.<br>No abstract available.<br>PMID: 12093262 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 174: Wooltorton E.<br>What's all the fuss? Safety concerns about COX-2 inhibitors rofecoxib (Vioxx) and celecoxib (Celebrex).<br>CMAJ. 2002 Jun 25;166(13):1692-3.<br>No abstract available.<br>PMID: 12126328 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 175: Ward MM, Kuzis S.<br>Medication toxicity among patients with ankylosing spondylitis.<br>Arthritis Rheum. 2002 Jun 15;47(3):234-41.<br>PMID: 12115151 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 179: Orengo IF, Gerguis J, Phillips R, Guevara A, Lewis AT, Black HS.<br>Celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor as a potential chemopreventive to UV-induced skin cancer: a study in the hairless mouse model.<br>Arch Dermatol. 2002 Jun;138(6):751-5.<br>PMID: 12056955 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 186: Ernst EJ, Egge JA.<br>Celecoxib-induced erythema multiforme with glyburide cross-reactivity.<br>Pharmacotherapy. 2002 May;22(5):637-40.<br>PMID: 12013363 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 189: Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Pena BM, Lefkowith J, Geis GS.<br>Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac.<br>Aliment Pharmacol Ther. 2002 Apr;16(4):819-27.<br>PMID: 11929402 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren |

| | |
|---|---|
| | ☐ Ausschließlich |
| 198: Schneider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A.<br>Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib.<br>Lancet. 2002 Mar 9;359(9309):852-3.<br>PMID: 11897288 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 200: Grob M, Pichler WJ, Wuthrich B.<br>Anaphylaxis to celecoxib.<br>Allergy. 2002 Mar;57(3):264-5.<br>No abstract available.<br>PMID: 11906348 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 210: Neff NE, Kuo G.<br>Acute manic psychosis induced by triple therapy for H. pylori.<br>J Am Board Fam Pract. 2002 Jan-Feb;15(1):66-8.<br>No abstract available.<br>PMID: 11841141 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 213: Suarez-Otero R, Robles-San Roman M, Jaimes-Hernandez J, Oropeza-De La Madrid E, Medina-Penaloza RM, Rosas-Ramos R, Castaneda-Hernandez G.<br>Efficacy and safety of diclofenac-cholestyramine and elecoxib in osteoarthritis.<br>Proc West Pharmacol Soc. 2002;45:26-8.<br>No abstract available.<br>PMID: 12434517 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 217: Barrientos-Astigarraga RE, Vannuchi YB, Sucupira M, Moreno RA, Muscara MN, De Nucci G.<br>Quantification of nimesulide in human plasma by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Application to bioequivalence studies.<br>J Mass Spectrom. 2001 Dec;36(12):1281-6.<br>PMID: 11754119 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 218: Smecuol E, Bai JC, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Maurino E, Meddings J.<br>Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs.<br>Gut. 2001 Nov;49(5):650-5.<br>PMID: 11600467 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 220: Brinker AD, Bonnel RA, Feight AG, Nourjah P.<br>Celecoxib and rofecoxib.<br>J Am Dent Assoc. 2001 Nov;132(11):1502, 1504.<br>No abstract available.<br>PMID: 11806062 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 225: Slattery MM, Friel AM, Healy DG, Morrison JJ.<br>Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro.<br>Obstet Gynecol. 2001 Oct;98(4):563-9.<br>PMID: 11576568 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 228: Habki R, Vermeulen C, Bachmeyer C, Charoud A, Mofredj A.<br>[Anaphylactic shock induced by celecoxib]<br>Ann Med Interne (Paris). 2001 Sep;152(5):355. French.<br>No abstract available.<br>PMID: 11593149 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 230: Cleland LG, James MJ, Stamp LK, Penglis PS.<br>COX-2 inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance.<br>Med J Aust. 2001 Aug 20;175(4):214-7. Review.<br>PMID: 11587283 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 231: Fye KH, Crowley E, Berger TG, LeBoit PE, Connolly MK.<br>Celecoxib-induced Sweet's syndrome.<br>J Am Acad Dermatol. 2001 Aug;45(2):300-2.<br>PMID: 11464196 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 234: O'Beirne JP, Cairns SR.<br>Drug Points: Cholestatic hepatitis in association with celecoxib.<br>BMJ. 2001 Jul 7;323(7303):23.<br>No abstract available.<br>PMID: 11440939 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 235: Graham MG.<br>Acute renal failure related to high-dose celecoxib. | |

| | |
|---|---|
| Ann Intern Med. 2001 Jul 3;135(1):69-70.<br>No abstract available.<br>PMID: 11434756 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 237: Levy MB, Fink JN.<br>Anaphylaxis to celecoxib.<br>Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Jul;87(1):72-3.<br>PMID: 11476468 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 238: Pfister AK, Crisalli RJ, Carter WH.<br>Cyclooxygenase-2 inhibition and renal function.<br>Ann Intern Med. 2001 Jun 5;134(11):1077; author reply 1078.<br>No abstract available.<br>PMID: 11388824 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 239: Bates DE, Lemaire JB.<br>Possible celecoxib-induced gastroduodenal ulceration.<br>Ann Pharmacother. 2001 Jun;35(6):782-3.<br>No abstract available.<br>PMID: 11408999 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 243: Boyd AS, King Jr LE Jr.<br>Middermal elastolysis in two patients with lupus erythematosus.<br>Am J Dermatopathol. 2001 Apr;23(2):136-8.<br>PMID: 11285409 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 246: Tang C, Shou M, Rushmore TH, Mei Q, Sandhu P, Woolf EJ, Rose MJ, Gelmann A, Greenberg HE, De Lepeleire I, Van Hecken A, De Schepper PJ, Ebel DL, Schwartz JI, Rodrigues AD.<br>In-vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P450 2C9: correlation with CYP2C9 genotype and in-vivo pharmacokinetics.<br>Pharmacogenetics. 2001 Apr;11(3):223-35.<br>PMID: 11337938 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 251: Galan MV, Gordon SC, Silverman AL.<br>Celecoxib-induced cholestatic hepatitis.<br>Ann Intern Med. 2001 Feb 6;134(3):254.<br>No abstract available.<br>PMID: 11177350 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 252: Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, Verburg KM, Geis GS.<br>Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults.<br>Clin Ther. 2001 Feb;23(2):228-41.<br>PMID: 11293556 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 255: Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ; Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group.<br>Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group.<br>N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):142.<br>No abstract available.<br>PMID: 11188419 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 256: Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H.<br>Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug.<br>Arthritis Rheum. 2001 Jan;44(1):180-5.<br>PMID: 11212158 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 263: Karateev AE.<br>[Gastroduodenal tolerance of celecoxib (celebrex) in patients with osteoarthrosis: an endoscopic evaluation]<br>Ter Arkh. 2001;73(5):63-4. Russian.<br>No abstract available.<br>PMID: 11517755 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 264: Tsvetkova ES, Alekseeva LI, Balabanova RM, Chichasova NV, Shostak NA, Shmidt EI.<br>[Effectiveness and tolerance of celebrex in osteoarthrosis (data of a Russian study)]<br>Ter Arkh. 2001;73(5):61-3. Russian.<br>No abstract available.<br>PMID: 11517754 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 267: Svarvar P, Aly A.<br>Use of the ACCES model to predict the health economic | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren |

| | |
|---|---|
| impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway.<br>Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39 Suppl 2:43-50.<br>PMID: 11276802 [PubMed - indexed for MEDLINE] | ☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 270: Reuben SS, Connelly NR.<br>Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery.<br>Anesth Analg. 2000 Nov;91(5):1221-5.<br>PMID: 11049912 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 273: Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, Morrow JD, McDonagh KT, Schmaier AH.<br>Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases.<br>Arthritis Rheum. 2000 Aug;43(8):1891-6.<br>PMID: 10943882 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 274: Bensen WG, Zhao SZ, Burke TA, Zabinski RA, Makuch RW, Maurath CJ, Agrawal NM, Geis GS.<br>Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo.<br>J Rheumatol. 2000 Aug;27(8):1876-83.<br>PMID: 10955327 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 278: Karim A, Tolbert D, Piergies A, Hubbard RC, Harper K, Wallemark CB, Slater M, Geis GS.<br>Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects.<br>J Clin Pharmacol. 2000 Jun;40(6):655-63.<br>PMID: 10868317 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 290: Paulson SK, Hribar JD, Liu NW, Hajdu E, Bible RH Jr, Piergies A, Karim A.<br>Metabolism and excretion of [(14)C]celecoxib in healthy male volunteers.<br>Drug Metab Dispos. 2000 Mar;28(3):308-14.<br>PMID: 10681375 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☒ Ausschließlich |
| 291: Infante R, Lahita RG.<br>Rheumatoid arthritis. New disease-modifying and anti-inflammatory drugs.<br>Geriatrics. 2000 Mar;55(3):30-2, 35-6, 39-40. Review.<br>PMID: 10732003 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 295: Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS.<br>Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial.<br>J Clin Pharmacol. 2000 Feb;40(2):124-32.<br>PMID: 10664917 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 296: Megeff CE, Strayer SM.<br>Celecoxib for rheumatoid arthritis.<br>J Fam Pract. 2000 Feb;49(2):108-9.<br>No abstract available.<br>PMID: 10718683 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 299: Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS.<br>Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison.<br>Lancet. 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11.<br>PMID: 10609815 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |
| 305: Karch AM, Karch FE.<br>What did you say? I can't quite understand your spoken order.<br>Am J Nurs. 1999 Aug;99(8):12.<br>No abstract available.<br>PMID: 10456011 [PubMed - indexed for MEDLINE] | |
| 307: McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA.<br>Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2.<br>Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Jan 5;96(1):272-7. Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A 1999 May 11;96(10):5890.<br>PMID: 9874808 [PubMed - indexed for MEDLINE] | 65+: ☒ Kein<br>☐ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich<br>CLX: ☐ Kein<br>☒ Ein Aspekt unter mehreren<br>☐ Ausschließlich |

## Anhang 3: Suche vom 13.01.2004 – “Celecoxib AND (age OR aged)” sortiert nach Publikationsdatum

1: Nikolaus T, Zeyfang A.
Pharmacological treatments for persistent non-malignant pain in older persons.
Drugs Aging. 2004;21(1):19-41.
PMID: 14715042 [PubMed - in process]

2: Goldstein JL, Zhao SZ, Burke TA, Palmer R, von Allmen H, Henderson SC.
Incidence of outpatient physician claims for upper gastrointestinal symptoms among new users of celecoxib, ibuprofen, and naproxen in an insured population in the United States.
Am J Gastroenterol. 2003 Dec;98(12):2627-34.
PMID: 14687808 [PubMed - in process]

3: Lanza-Jacoby S, Miller S, Flynn J, Gallatig K, Daskalakis C, Masferrer JL, Zweifel BS, Sembhi H, Russo IH.
The Cyclooxygenase-2 Inhibitor, Celecoxib, Prevents the Development of Mammary Tumors in HER-2/neu Mice.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Dec 1;12(12):1486-1491.
PMID: 14693742 [PubMed - as supplied by publisher]

4: Coulter DM, Clark DW, Savage RL.
Celecoxib, rofecoxib, and acute temporary visual impairment.
BMJ. 2003 Nov 22;327(7425):1214-5. Review. No abstract available.
PMID: 14630760 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG.
Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial.
Arthritis Rheum. 2003 Nov;48(11):3102-11.
PMID: 14613272 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Phelan KM, Mosholder AD, Lu S.
Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
J Clin Psychiatry. 2003 Nov;64(11):1328-34. Review.
PMID: 14658947 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: El Hajjaji H, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH.
Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage.
J Rheumatol. 2003 Nov;30(11):2444-51.
PMID: 14677191 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Nietert PJ, Ornstein SM, Dickerson LM, Rothenberg RJ.
Comparison of changes in blood pressure measurements and antihypertensive therapy in older, hypertensive, ambulatory care patients prescribed celecoxib or rofecoxib.
Pharmacotherapy. 2003 Nov;23(11):1416-23.
PMID: 14620388 [PubMed - in process]

9: Moride Y, Ducruet T, Rochon S, Lavoie F.
Persistency of use of COX-2-specific inhibitors and non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Quebec.
Rheumatology (Oxford). 2003 Nov;42 Suppl 3:iii17-22.
PMID: 14585914 [PubMed - in process]

10: Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA.
Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data.
Rheumatology (Oxford). 2003 Nov;42(11):1354-64. Epub 2003 Jul 16.
PMID: 12867585 [PubMed - in process]

11: Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA.
Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data.
Rheumatology (Oxford). 2003 Nov;42(11):1332-41. Epub 2003 Jun 16.
PMID: 12810929 [PubMed - in process]

12: Kerr SJ, Mant A, Horn FE, McGeechan K, Sayer GP.
Lessons from early large-scale adoption of celecoxib and rofecoxib by Australian general practitioners.
Med J Aust. 2003 Oct 20;179(8):403-7.
PMID: 14558862 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Shakib S, George A.
Introduction to monitoring. What is what you prescribed actually doing?
Aust Fam Physician. 2003 Oct;32(10):843-5, 864.
PMID: 14596082 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Harley C, Wagner S.
Persistence with COX-2 inhibitors in managed care: an analysis of claims data.
Manag Care Interface. 2003 Oct;16(10):38-45.
PMID: 14606259 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: Cho J, Cooke CE, Proveaux W.
A retrospective review of the effect of COX-2 inhibitors on blood pressure change.
Am J Ther. 2003 Sep-Oct;10(5):311-7.
PMID: 12975714 [PubMed - in process]

16: Verrico MM, Weber RJ, McKaveney TP, Ansani NT, Towers AL.
Adverse Drug Events Involving COX-2 Inhibitors.
Ann Pharmacother. 2003 Sep;37(9):1203-13.
PMID: 12921500 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: MacDonald TM, Morant SV, Goldstein JL, Burke TA, Pettitt D.
Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Gut. 2003 Sep;52(9):1265-70.
PMID: 12912856 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18: Kowalski ML, Ptasinska A, Bienkiewicz B, Pawliczak R, DuBuske L.
Differential effects of aspirin and misoprostol on 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation by leukocytes from aspirin-sensitive asthmatic patients.
J Allergy Clin Immunol. 2003 Sep;112(3):505-12.
PMID: 13679808 [PubMed - indexed for MEDLINE]

19: Langberg H, Boushel R, Skovgaard D, Risum N, Kjaer M.
Cyclo-oxygenase-2 mediated prostaglandin release regulates blood flow in connective tissue during mechanical loading in humans.
J Physiol. 2003 Sep 1;551(Pt 2):683-9. Epub 2003 Jun 17.
PMID: 12813143 [PubMed - in process]

20: Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Bardou M.
The cyclooxygenase-2-selective inhibitors rofecoxib and celecoxib prevent colorectal neoplasia occurrence and recurrence.
Gastroenterology. 2003 Aug;125(2):404-12.
PMID: 12891542 [PubMed - indexed for MEDLINE]

21: Karst M, Kegel T, Lukas A, Ludemann W, Hussein S, Piepenbrock S.
Effect of celecoxib and dexamethasone on postoperative pain after lumbar disc surgery.
Neurosurgery. 2003 Aug;53(2):331-6; discussion 336-7.
PMID: 12925248 [PubMed - indexed for MEDLINE]

22: Lee KK, You JH, Ho JT, Suen BY, Yung MY, Lau WH, Lee VW, Sung JY, Chan FK.

Economic analysis of celecoxib versus diclofenac plus omeprazole for the treatment of arthritis in patients at risk of ulcer disease.
Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jul 15;18(2):217-22.
PMID: 12869082 [PubMed - indexed for MEDLINE]

23: Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, Libby DM, Korst RJ, Flieder DB, Ferrara CA, Yankelevitz DF, Subbaramaiah K, Pasmantier MW, Dannenberg AJ.
Celecoxib, a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2645-50.
PMID: 12860939 [PubMed - indexed for MEDLINE]

24: Finucane TE.
Pain management in patients with osteoarthritis.
JAMA. 2003 Jul 2;290(1):36; author reply 36. No abstract available.
PMID: 12837705 [PubMed - indexed for MEDLINE]

25: Schaefer MG, Plowman BK, Morreale AP, Egan M.
Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin.
Am J Health Syst Pharm. 2003 Jul 1;60(13):1319-23.
PMID: 12901032 [PubMed - indexed for MEDLINE]

26: Bandyopadhyay D.
Celecoxib-induced fixed drug eruption.
Clin Exp Dermatol. 2003 Jul;28(4):452. No abstract available.
PMID: 12823316 [PubMed - indexed for MEDLINE]

27: DiGiovanni BF, Nawoczenski DA, Lintal ME, Moore EA, Murray JC, Wilding GE, Baumhauer JF.
Tissue-specific plantar fascia-stretching exercise enhances outcomes in patients with chronic heel pain. A prospective, randomized study.
J Bone Joint Surg Am. 2003 Jul;85-A(7):1270-7.
PMID: 12851352 [PubMed - indexed for MEDLINE]

28: Mantry P, Shah A, Sundaram U.
Celecoxib associated esophagitis: review of gastrointestinal side effects from cox-2 inhibitors.
J Clin Gastroenterol. 2003 Jul;37(1):61-3.
PMID: 12811211 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29: Poza-Guedes P, Gonzalez-Perez R, Canto G.
Celecoxib-induced lupus-like syndrome.
Rheumatology (Oxford). 2003 Jul;42(7):916-7. Review. No abstract available.
PMID: 12826720 [PubMed - indexed for MEDLINE]

30: Maetzel A, Krahn M, Naglie G.
The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 2003 Jun 15;49(3):283-92.
PMID: 12794781 [PubMed - indexed for MEDLINE]

31: Recart A, Issioui T, White PF, Klein K, Watcha MF, Stool L, Shah M.
The efficacy of celecoxib premedication on postoperative pain and recovery times after ambulatory surgery: a dose-ranging study.
rJun;96(6):1631-5, table of contents.
PMID: 12760986 [PubMed - indexed for MEDLINE]

32: Gagnon R, Julien M, Gold P.
Selective celecoxib-associated anaphylactoid reaction.
J Allergy Clin Immunol. 2003 Jun;111(6):1404-5. No abstract available.
PMID: 12789245 [PubMed - indexed for MEDLINE]

33: Fradet G, Robin-Le Nechet A, Huguenin H, Chiffoleau A.
[Hypersensitivity to celecoxib]

Ann Med Interne (Paris). 2003 May;154(3):181-2. French.
PMID: 12910047 [PubMed - indexed for MEDLINE]

34: Hunt RH.
Motion--Cyclo-oxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs are as safe as placebo for the stomach: arguments for the motion.
Can J Gastroenterol. 2003 May;17(5):339-41.
PMID: 12772010 [PubMed - indexed for MEDLINE]

35: Landsberg PG, Pillans PI, Radford JM.
Evaluation of cyclooxygenase 2 inhibitor use in patients admitted to a large teaching hospital.
Intern Med J. 2003 May-Jun;33(5-6):225-8.
PMID: 12752891 [PubMed - indexed for MEDLINE]

36: Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, Nizankowska E, Isakson PC, Mejza F, Lefkowith JB, Dahlen SE, Szczeklik A, Murray JJ, Dahlen B.
Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib.
J Allergy Clin Immunol. 2003 May;111(5):1116-21.
PMID: 12743579 [PubMed - indexed for MEDLINE]

37: Stoner SC, Lea JW, Dubisar BM, Farrar C.
Possible international normalized ratio elevation associated with celecoxib and warfarin in an elderly psychiatric patient.
J Am Geriatr Soc. 2003 May;51(5):728-9. No abstract available.
PMID: 12752860 [PubMed - indexed for MEDLINE]

38: Ahlbach S, Usadel KH, Kaufmann R, Boehncke WH.
[The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a safe alternative in patients with pseudo-allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs]
Med Klin (Munich). 2003 Apr 25;98(5):242-4. German.
PMID: 12721666 [PubMed - indexed for MEDLINE]

39: Watcha MF, Issioui T, Klein KW, White PF.
Costs and effectiveness of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen for preventing pain after ambulatory otolaryngologic surgery.
Anesth Analg. 2003 Apr;96(4):987-94, table of contents.
PMID: 12651647 [PubMed - indexed for MEDLINE]

40: Slordal L, Samstad S, Bathen J, Spigset O.
A life-threatening interaction between lithium and celecoxib.
Br J Clin Pharmacol. 2003 Apr;55(4):413-4. No abstract available.
PMID: 12680891 [PubMed - indexed for MEDLINE]

41: Hawel R, Klein G, Singer F, Mayrhofer F, Kahler ST.
Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip.
Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Apr;41(4):153-64.
PMID: 12708604 [PubMed - indexed for MEDLINE]

42: [No authors listed]
[Selective Cox-2 inhibitor in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. No increased risk for the heart]
MMW Fortschr Med. 2003 Mar 13;145(11):60. German. No abstract available.
PMID: 12688204 [PubMed - indexed for MEDLINE]

43: [No authors listed]
[Gastrointestinal complications caused by NSAIDs. Over 60% of arthrosis patients are endangered]
MMW Fortschr Med. 2003 Mar 6;145(10):60. German. No abstract available.
PMID: 12688036 [PubMed - indexed for MEDLINE]

44: Bertin P, Behier JM, Noel E, Leroux JL.
Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain.
J Int Med Res. 2003 Mar-Apr;31(2):102-12.
PMID: 12760313 [PubMed - indexed for MEDLINE]

45: Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A.
Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly.
Arch Intern Med. 2003 Feb 24;163(4):481-6.
PMID: 12588209 [PubMed - indexed for MEDLINE]

46: Palmer R, Weiss R, Zusman RM, Haig A, Flavin S, MacDonald B.
Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors.
Am J Hypertens. 2003 Feb;16(2):135-9.
PMID: 12559680 [PubMed - indexed for MEDLINE]

47: Chen JJ, Yao PL, Yuan A, Hong TM, Shun CT, Kuo ML, Lee YC, Yang PC.
Up-regulation of tumor interleukin-8 expression by infiltrating macrophages: its correlation with tumor angiogenesis and patient survival in non-small cell lung cancer.
Clin Cancer Res. 2003 Feb;9(2):729-37.
PMID: 12576442 [PubMed - indexed for MEDLINE]

48: Markowitz GS, Falkowitz DC, Isom R, Zaki M, Imaizumi S, Appel GB, D'Agati VD.
Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib.
Clin Nephrol. 2003 Feb;59(2):137-42.
PMID: 12608557 [PubMed - indexed for MEDLINE]

49: Becker RV, Burke TA, McCoy MA, Trotter JP.
A model analysis of costs of blood pressure destabilization and edema associated with rofecoxib and celecoxib among older patients with osteoarthritis and hypertension in a Medicare Choice population.
Clin Ther. 2003 Feb;25(2):647-62.
PMID: 12749519 [PubMed - indexed for MEDLINE]

50: Thomson AB, Appleman S, Keelan M, Wallace JL.
Role of gastric mucosal and gastric juice cytokine concentrations in development of bisphosphonate damage to gastric mucosa.
Dig Dis Sci. 2003 Feb;48(2):308-14.
PMID: 12643608 [PubMed - indexed for MEDLINE]

51: Jonas S, Wild C, Schamberger C.
["Screening" in special situations. Assessing predictive genetic screening for hereditary breast and colorectal cancer]
Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 2003 Feb;97(1):67-71. German.
PMID: 12669692 [PubMed - indexed for MEDLINE]

52: Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, Enseleit F, Spieker L, Hermann M, Riesen W, Gay S, Gay RE, Neidhart M, Michel B, Luscher TF, Noll G, Ruschitzka F.
Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease.
Circulation. 2003 Jan 28;107(3):405-9.
PMID: 12551863 [PubMed - indexed for MEDLINE]

53: Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S.
Celecoxib-related renal papillary necrosis.
Arch Intern Med. 2003 Jan 13;163(1):114-5.
PMID: 12523925 [PubMed - indexed for MEDLINE]

54: Salo DF, Lavery R, Varma V, Goldberg J, Shapiro T, Kenwood A.
A randomized, clinical trial comparing oral celecoxib 200 mg, celecoxib 400 mg, and ibuprofen 600 mg for acute pain.
Acad Emerg Med. 2003 Jan;10(1):22-30.
PMID: 12511311 [PubMed - indexed for MEDLINE]

55: Moskowitz RW, Sunshine A, Brugger A, Lefkowith JB, Zhao WW, Geis GS.
American pain society pain questionnaire and other pain measures in the assessment of osteoarthritis pain: a pooled analysis of three celecoxib pivotal studies.
Am J Ther. 2003 Jan-Feb;10(1):12-20.
PMID: 12522515 [PubMed - indexed for MEDLINE]

56: Yokoro CM, Tatsuo MA, Pereira LS, Alves DL, Francischi JN.
Role of endogenous glucocorticoids in hyperalgesia and edema in old arthritic rats.
Braz J Med Biol Res. 2003 Jan;36(1):77-83. Epub 2002 Dec 19.
PMID: 12532230 [PubMed - indexed for MEDLINE]

57: Brenner SS, Herrlinger C, Dilger K, Murdter TE, Hofmann U, Marx C, Klotz U.
Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib.
Clin Pharmacokinet. 2003;42(3):283-92.
PMID: 12603175 [PubMed - indexed for MEDLINE]

58: Cancilleri F, Caione G, Di Martino A, Marinozzi A, Stellato GM, Denaro V.
[Effectiveness and tolerability of celecoxib in outpatient department practice]
Clin Ter. 2003 Jan-Feb;154(1):17-20. Italian.
PMID: 12854279 [PubMed - indexed for MEDLINE]

59: Puddu G, Cravero E.
[COX-2 inhibitors: a new treatment in rheumatic diseases]
Clin Ter. 2003 Jan-Feb;154(1):39-43. Review. Italian.
PMID: 12854282 [PubMed - indexed for MEDLINE]

60: Harley C, Wagner S.
The prevalence of cardiorenal risk factors in patients prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs: data from managed care.
Clin Ther. 2003 Jan;25(1):139-49.
PMID: 12637116 [PubMed - indexed for MEDLINE]

61: Collantes-Estevez E, Fernandez-Perez C.
Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain.
Curr Med Res Opin. 2003;19(5):402-10.
PMID: 13678477 [PubMed - in process]

62: Shapiro LE, Knowles SR, Weber E, Neuman MG, Shear NH.
Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide: a pilot study.
Drug Saf. 2003;26(3):187-95.
PMID: 12580647 [PubMed - indexed for MEDLINE]

63: Bianchi M, Broggini M.
A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee.
Drugs. 2003;63 Suppl 1:37-46.
PMID: 14506910 [PubMed - indexed for MEDLINE]

64: Moreno A, Vargas E, Soto J, Rejas J.
[Cost-effectiveness analysis of the use of celecoxib for the treatment of osteoarthritis]
Gac Sanit. 2003 Jan-Feb;17(1):27-36. Spanish.
PMID: 12605743 [PubMed - indexed for MEDLINE]

65: Handler J.
Drug-induced hypertension.
J Clin Hypertens (Greenwich). 2003 Jan-Feb;5(1):83-5. No abstract available.
PMID: 12556663 [PubMed - indexed for MEDLINE]

66: Hug K, Yawalkar N, Helbling A, Pichler WJ.

Scratch-patch and patch testing in drug allergy--an assessment of specificity.
J Investig Allergol Clin Immunol. 2003;13(1):12-9.
PMID: 12861846 [PubMed - indexed for MEDLINE]

67: Martin-Garcia C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, Garcia-Rodriguez R, Alfaya T.
Celecoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients.
J Investig Allergol Clin Immunol. 2003;13(1):20-5.
PMID: 12861847 [PubMed - indexed for MEDLINE]

68: Knoppert DC, Stempak D, Baruchel S, Koren G.
Celecoxib in human milk: a case report.
Pharmacotherapy. 2003 Jan;23(1):97-100.
PMID: 12523466 [PubMed - indexed for MEDLINE]

69: Tsurko VV, Preobrazhenskii DV, Ob ukhova OA.
[Interactions of nonsteroid anti-inflammatory drugs with inhibitors of angiotensin-converting enzyme in patients with rheumatic diseases (a review)]
Ter Arkh. 2003;75(5):64-70. Review. Russian. No abstract available.
PMID: 12847902 [PubMed - indexed for MEDLINE]

70: Wu GS, Zou SQ, Luo XW, Wu JH, Liu ZR.
Proliferative activity of bile from congenital choledochal cyst patients.
World J Gastroenterol. 2003 Jan;9(1):184-7.
PMID: 12508379 [PubMed - indexed for MEDLINE]

71: You JH, Lee KK, Chan TY, Lau WH, Chan FK.
Arthritis treatment in Hong Kong--cost analysis of celecoxib versus conventional NSAIDS, with or without gastroprotective agents.
Aliment Pharmacol Ther. 2002 Dec;16(12):2089-96.
PMID: 12452942 [PubMed - indexed for MEDLINE]

72: Tindall EA, Sharp JT, Burr A, Katz TK, Wallemark CB, Verburg K, Lefkowith JB.
A 12-month, multicenter, prospective, open-label trial of radiographic analysis of disease progression in osteoarthritis of the knee or hip in patients receiving celecoxib.
Clin Ther. 2002 Dec;24(12):2051-63.
PMID: 12581544 [PubMed - indexed for MEDLINE]

73: Nind G, Selby W.
Acute pancreatitis: a rare complication of celecoxib.
Intern Med J. 2002 Dec;32(12):624-5. No abstract available.
PMID: 12512760 [PubMed - indexed for MEDLINE]

74: Lin E, Morris JS, Ayers GD.
Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity.
Oncology (Huntingt). 2002 Dec;16(12 Suppl No 14):31-7.
PMID: 12520638 [PubMed - indexed for MEDLINE]

75: Jordan KM, Edwards CJ, Arden NK.
Allergic vasculitis associated with celecoxib.
Rheumatology (Oxford). 2002 Dec;41(12):1453-5. Review. No abstract available.
PMID: 12468830 [PubMed - indexed for MEDLINE]

76: Brater DC.
Anti-inflammatory agents and renal function.
Semin Arthritis Rheum. 2002 Dec;32(3 Suppl 1):33-42. Review.
PMID: 12528072 [PubMed - indexed for MEDLINE]

77: Crawford AS, White JG.
Celecoxib-induced upper gastrointestinal hemorrhage and ulceration.
South Med J. 2002 Dec;95(12):1444-6.
PMID: 12597315 [PubMed - indexed for MEDLINE]

78: Mamdani M, Rochon P, Laupacis A, Anderson G.
Initial patterns of use of COX-2 inhibitors by elderly patients in Ontario: findings and implications.
CMAJ. 2002 Nov 12;167(10):1125-6. No abstract available.
PMID: 12427703 [PubMed - indexed for MEDLINE]

79: Theiler R, Bischoff HA, Good M, Uebelhart D.
Rofecoxib improves quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis.
Swiss Med Wkly. 2002 Nov 2;132(39-40):566-73.
PMID: 12571763 [PubMed - indexed for MEDLINE]

80: Garcia-Rodriguez RM, Hinojosa M, Camacho-Garrido E, Berges Gimeno P, Martin Garcia C.
Celecoxib, safe in NSAID intolerance.
Allergy. 2002 Nov;57(11):1085-6. No abstract available.
PMID: 12359017 [PubMed - indexed for MEDLINE]

81: Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators.
Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis.
Am J Cardiol. 2002 Nov 1;90(9):959-63.
PMID: 12398962 [PubMed - indexed for MEDLINE]

82: Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK.
Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib.
Am J Kidney Dis. 2002 Nov;40(5):1086-90.
PMID: 12407655 [PubMed - indexed for MEDLINE]

83: Cutts C, LaCaze A, Tett S.
A clinical audit of the prescribing of celecoxib and rofecoxib in Australian rural general practice.
Br J Clin Pharmacol. 2002 Nov;54(5):522-7.
PMID: 12445032 [PubMed - indexed for MEDLINE]

84: Stempak D, Gammon J, Klein J, Koren G, Baruchel S.
Single-dose and steady-state pharmacokinetics of celecoxib in children.
Clin Pharmacol Ther. 2002 Nov;72(5):490-7.
PMID: 12426512 [PubMed - indexed for MEDLINE]

85: Calkin AC, Sudhir K, Honisett S, Williams MR, Dawood T, Komesaroff PA.
Rapid potentiation of endothelium-dependent vasodilation by estradiol in postmenopausal women is mediated via cyclooxygenase 2.
J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):5072-5.
PMID: 12414874 [PubMed - indexed for MEDLINE]

86: Lu S, Zhang X, Badawi AF, El-Sohemy A, Archer MC.
Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib inhibits promotion of mammary tumorigenesis in rats fed a high fat diet rich in n-6 polyunsaturated fatty acids.
Cancer Lett. 2002 Oct 8;184(1):7-12.
PMID: 12104042 [PubMed - indexed for MEDLINE]

87: Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR.
COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease.
Lancet. 2002 Oct 5;360(9339):1071-3.
PMID: 12383990 [PubMed - indexed for MEDLINE]

88: Sonnenblick EH.
Differences between COX-2-specific inhibitors: clinical and economic implications.
Am J Manag Care. 2002 Oct;8(15 Suppl):S428-30. Review. No abstract available.
PMID: 12416792 [PubMed - indexed for MEDLINE]

89: Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC.
Cost of heart failure among hypertensive users of nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors.
Am J Manag Care. 2002 Oct;8(15 Suppl):S414-27.
PMID: 12416791 [PubMed - indexed for MEDLINE]

90: Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC.
Blood pressure destabilization and related healthcare utilization among hypertensive patients using nonspecific NSAIDs and COX-2-specific inhibitors.
Am J Manag Care. 2002 Oct;8(15 Suppl):S401-13.
PMID: 12416790 [PubMed - indexed for MEDLINE]

91: Zhao SZ, Burke TA, Whelton A, von Allmen H, Henderson SC.
Comparison of the baseline cardiovascular risk profile among hypertensive patients prescribed COX-2-specific inhibitors or nonspecific NSAIDs: data from real-life practice.
Am J Manag Care. 2002 Oct;8(15 Suppl):S392-400.
PMID: 12416789 [PubMed - indexed for MEDLINE]

92: Malmstrom K, Fricke JR, Kotey P, Kress B, Morrison B.
A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study using the dental impaction pain model.
Clin Ther. 2002 Oct;24(10):1549-60.
PMID: 12462285 [PubMed - indexed for MEDLINE]

93: Beck PL, Aspinall AI, Kilvert VM, Dort J.
Blue rubber bleb nevus syndrome.
Gastrointest Endosc. 2002 Oct;56(4):598-600. No abstract available.
PMID: 12297791 [PubMed - indexed for MEDLINE]

94: Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A.
Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs.
BMJ. 2002 Sep 21;325(7365):624.
PMID: 12242172 [PubMed - indexed for MEDLINE]

95: Pfeifer M.
[Analgesic in osteoporosis. Why so conservative with dosage?]
MMW Fortschr Med. 2002 Sep 5;144(35-36):9. German. No abstract available.
PMID: 12380349 [PubMed - indexed for MEDLINE]

96: Gunja N, Graudins A, Dowsett R.
Lithium toxicity: a potential interaction with celecoxib.
Intern Med J. 2002 Sep-Oct;32(9-10):494. No abstract available.
PMID: 12380707 [PubMed - indexed for MEDLINE]

97: Finucane TE.
The AGS' fondness for celecoxib.
J Am Geriatr Soc. 2002 Sep;50(9):1602; author reply 1602-3. No abstract available.
PMID: 12383165 [PubMed - indexed for MEDLINE]

98: Dilger K, Herrlinger C, Peters J, Seyberth HW, Schweer H, Klotz U.
Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects.
J Clin Pharmacol. 2002 Sep;42(9):985-94.
PMID: 12211224 [PubMed - indexed for MEDLINE]

99: Wilner KD, Rushing M, Walden C, Adler R, Eskra J, Noveck R, Vargas R.
Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers.
J Clin Pharmacol. 2002 Sep;42(9):1027-30.
PMID: 12211219 [PubMed - indexed for MEDLINE]

100: Berger P, Dwyer D, Corallo CE.
Toxic epidermal necrolysis after celecoxib therapy.
Pharmacotherapy. 2002 Sep;22(9):1193-5.
PMID: 12222558 [PubMed - indexed for MEDLINE]

101: Ekman EF, Fiechtner JJ, Levy S, Fort JG.
Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain.
Am J Orthop. 2002 Aug;31(8):445-51.
PMID: 12216965 [PubMed - indexed for MEDLINE]

102: Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD.
The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma.
Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):2201-6.
PMID: 12209526 [PubMed - indexed for MEDLINE]

103: Strand V, Hochberg MC.
The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors.
Arthritis Rheum. 2002 Aug15;47(4):349-55. Review. No abstract available.
PMID: 12209478 [PubMed - indexed for MEDLINE]

104: Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH.
Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation.
Contact Dermatitis. 2002 Aug;47(2):100-2.
PMID: 12423408 [PubMed - indexed for MEDLINE]

105: Chaabouni H, Amouri A, Cheikh I, Kchaou M, Ouerghi H, Ben Mami N, Ben Ammar A.
[Selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the digestive tract]
Tunis Med. 2002 Aug;80(8):427-33. Review. French.
PMID: 12703120 [PubMed - indexed for MEDLINE]

106: Stover RR.
Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? Both the CLASS and VIGOR trials support the COX 2 hypothesis.
BMJ. 2002 Jul 20;325(7356):161; author reply 161. No abstract available.
PMID: 12134855 [PubMed - indexed for MEDLINE]

107: Alegria P, Lebre L, Chagas C.
Celecoxib-induced cholestatic hepatotoxicity in a patient with cirrhosis.
Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137(1):75. No abstract available.
PMID: 12093262 [PubMed - indexed for MEDLINE]

108: Pathak A, Boveda S, Defaye P, Mansourati J, Mallaret M, Thebault L, Galinier M, Blanc JJ, Montastruc JL.
Celecoxib-associated torsade de pointes.
Ann Pharmacother. 2002 Jul-Aug;36(7-8):1290-1. No abstract available.
PMID: 12086565 [PubMed - indexed for MEDLINE]

109: Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes GB, Gertz BJ, Gottesdiener KM, Laurenzi M, Redfern KJ, Brune K.
Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet.
Clin Pharmacol Ther. 2002 Jul;72(1):50-61.
PMID: 12152004 [PubMed - indexed for MEDLINE]

110: Gscheidel D, Daspet MK, Le Coz CJ, Lipsker D.
[Allergic vasculitis following ingestion of celecoxib?]
Hautarzt. 2002 Jul;53(7):488-91. German.
PMID: 12219273 [PubMed - indexed for MEDLINE]

111: Bianchi M, Broggini M.
Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans.
Int J Clin Pract Suppl. 2002 Jul;(128):11-9.
PMID: 12166613 [PubMed - indexed for MEDLINE]

112: Voris JC, Phillips CM, Voris CT.
Nonsteroidal antiinflammatory drug starter packs for chronic musculoskeletal pain.
Pharmacotherapy. 2002 Jul;22(7):836-40.
PMID: 12126217 [PubMed - indexed for MEDLINE]

113: Mastbergen SC, Lafeber FP, Bijlsma JW.
Selective COX-2 inhibition prevents proinflammatory cytokine-induced cartilage damage.
Rheumatology (Oxford). 2002 Jul;41(7):801-8.
PMID: 12096231 [PubMed - indexed for MEDLINE]

114: Wooltorton E.
What's all the fuss? Safety concerns about COX-2 inhibitors rofecoxib (Vioxx) and celecoxib (Celebrex).
CMAJ. 2002 Jun 25;166(13):1692-3. No abstract available.
PMID: 12126328 [PubMed - indexed for MEDLINE]

115: Ward MM, Kuzis S.
Medication toxicity among patients with ankylosing spondylitis.
Arthritis Rheum. 2002 Jun 15;47(3):234-41.
PMID: 12115151 [PubMed - indexed for MEDLINE]

116: Rego MJ, Fonsere N, Marti S, Rey-Joly C.
[Hyperkalemia and celecoxib]
Med Clin (Barc). 2002 Jun 8;119(1):36-7. Spanish. No abstract available.
PMID: 12062005 [PubMed - indexed for MEDLINE]

117: Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM, Vasandani G, Hewan-Lowe K.
Celecoxib-induced acute interstitial nephritis.
Am J Kidney Dis. 2002 Jun;39(6):1313-7.
PMID: 12046048 [PubMed - indexed for MEDLINE]

118: Muller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstatter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Moller HJ, Schwarz MJ.
Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia.
Am J Psychiatry. 2002 Jun;159(6):1029-34.
PMID: 12042193 [PubMed - indexed for MEDLINE]

119: Orengo IF, Gerguis J, Phillips R, Guevara A, Lewis AT, Black HS.
Celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor as a potential chemopreventive to UV-induced skin cancer: a study in the hairless mouse model.
Arch Dermatol. 2002 Jun;138(6):751-5.
PMID: 12056955 [PubMed - indexed for MEDLINE]

120: Issioui T, Klein KW, White PF, Watcha MF, Coloma M, Skrivanek GD, Jones SB, Thornton KC, Marple BF.
The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery.
Anesth Analg. 2002 May;94(5):1188-93, table of contents.
PMID: 11973187 [PubMed - indexed for MEDLINE]

121: Sookvanichsilp N, Pulbutr P.
Anti-implantation effects of indomethacin and celecoxib in rats.
Contraception. 2002 May;65(5):373-8.
PMID: 12057792 [PubMed - indexed for MEDLINE]

122: Wynn RL.
New reports on dental analgesics. NSAIDs and cardiovascular effects, celecoxib for dental pain, and a new analgesic--tramadol with acetaminophen.
Gen Dent. 2002 May-Jun;50(3):218-20, 22. No abstract available.
PMID: 12116507 [PubMed - indexed for MEDLINE]

123: Ozaki NK, Beharry KD, Nishihara KC, Akmal Y, Ang JG, Sheikh R, Modanlou HD.

Regulation of retinal vascular endothelial growth factor and receptors in rabbits exposed to hyperoxia.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 May;43(5):1546-57.
PMID: 11980873 [PubMed - indexed for MEDLINE]

124: Casolini P, Catalani A, Zuena AR, Angelucci L.
Inhibition of COX-2 reduces the age-dependent increase of hippocampal inflammatory markers, corticosterone secretion, and behavioral impairments in the rat.
J Neurosci Res. 2002 May 1;68(3):337-43.
PMID: 12111864 [PubMed - indexed for MEDLINE]

125: Wolfe F, Flowers N, Burke TA, Arguelles LM, Pettitt D.
Increase in lifetime adverse drug reactions, service utilization, and disease severity among patients who will start COX-2 specific inhibitors: quantitative assessment of channeling bias and confounding by indication in 6689 patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis.
J Rheumatol. 2002 May;29(5):1015-22.
PMID: 12022317 [PubMed - indexed for MEDLINE]

126: Ernst EJ, Egge JA.
Celecoxib-induced erythema multiforme with glyburide cross-reactivity.
Pharmacotherapy. 2002 May;22(5):637-40.
PMID: 12013363 [PubMed - indexed for MEDLINE]

127: Mehandru S, Smith RL, Sidhu GS, Cassai N, Aranda CP.
Migratory pulmonary infiltrates in a patient with rheumatoid arthritis.
Thorax. 2002 May;57(5):465-7.
PMID: 11978928 [PubMed - indexed for MEDLINE]

128: [No authors listed]
[Symptomatic therapy of arthrosis and rheumatoid arthritis. Who will benefit from Coxib?]
MMW Fortschr Med. 2002 Apr 4;144(14):53. German. No abstract available.
PMID: 12014284 [PubMed - indexed for MEDLINE]

129: Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Pena BM, Lefkowith J, Geis GS.
Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac.
Aliment Pharmacol Ther. 2002 Apr;16(4):819-27.
PMID: 11929402 [PubMed - indexed for MEDLINE]

130: Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ.
Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease.
Am J Gastroenterol. 2002 Apr;97(4):910-4.
PMID: 12008668 [PubMed - indexed for MEDLINE]

131: Piovesan EJ, Zukerman E, Kowacs PA, Werneck LC.
COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases.
Cephalalgia. 2002 Apr;22(3):197-200.
PMID: 12047458 [PubMed - indexed for MEDLINE]

132: White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowith JB, Whelton A.
Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors.
Hypertension. 2002 Apr;39(4):929-34.
PMID: 11967252 [PubMed - indexed for MEDLINE]

133: Pedros C, Cereza G, Laporte JR.
[First spontaneous reports of adverse reactions to the new selective COX-2 non-steroidal anti-inflammatory drugs]
Med Clin (Barc). 2002 Mar 30;118(11):415-7. Spanish.
PMID: 11943104 [PubMed - indexed for MEDLINE]

134: Bombardier C.
An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs.
Am J Cardiol. 2002 Mar 21;89(6A):3D-9D. Review.
PMID: 11909555 [PubMed - indexed for MEDLINE]

135: Frishman WH.
Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema.
Am J Cardiol. 2002 Mar 21;89(6A):18D-25D. Review.
PMID: 11909557 [PubMed - indexed for MEDLINE]

136: Harris RC Jr.
Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology.
Am J Cardiol. 2002 Mar 21;89(6A):10D-17D. Review.
PMID: 11909556 [PubMed - indexed for MEDLINE]

137: Jantzen PT, Connor KE, DiCarlo G, Wenk GL, Wallace JL, Rojiani AM, Coppola D, Morgan D, Gordon MN.
Microglial activation and beta -amyloid deposit reduction caused by a nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid precursor protein plus presenilin-1 transgenic mice.
J Neurosci. 2002 Mar 15;22(6):2246-54.
PMID: 11896164 [PubMed - indexed for MEDLINE]

138: Schneider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A.
Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib.
Lancet. 2002 Mar 9;359(9309):852-3.
PMID: 11897288 [PubMed - indexed for MEDLINE]

139: Schonberger F, Heinkele G, Murdter TE, Brenner S, Klotz U, Hofmann U.
Simple and sensitive method for the determination of celecoxib in human serum by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection.
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 Mar 5;768(2):255-60.
PMID: 11888053 [PubMed - indexed for MEDLINE]

140: Grob M, Pichler WJ, Wuthrich B.
Anaphylaxis to celecoxib.
Allergy. 2002 Mar;57(3):264-5. No abstract available.
PMID: 11906348 [PubMed - indexed for MEDLINE]

141: Galli G, Panzetta G.
[Case report: reversible acute renal failure following therapy with both ketorolac (non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug NSAID) and celecoxib (COX-2 selective) in the same patient]
G Ital Nefrol. 2002 Mar-Apr;19(2):199-203. Italian.
PMID: 12195419 [PubMed - indexed for MEDLINE]

142: Weckx LL, Ruiz JE, Duperly J, Mendizabal GA, Rausis MB, Piltcher SL, Saffer M, Matsuyama C, Levy S, Fort JG.
Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis: a double-blind, randomized study of celecoxib versus diclofenac.
J Int Med Res. 2002 Mar-Apr;30(2):185-94.
PMID: 12025527 [PubMed - indexed for MEDLINE]

143: Wolfe F, Anderson J, Burke TA, Arguelles LM, Pettitt D.
Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy.
J Rheumatol. 2002 Mar;29(3):467-73.
PMID: 11908558 [PubMed - indexed for MEDLINE]

144: Rocamora Batalla M, Vallano Ferraz A.
[Improper use of selective COX-2 inhibitor NSAIDs]
Aten Primaria. 2002 Feb 15;29(2):122. Spanish. No abstract available.
PMID: 11844430 [PubMed - indexed for MEDLINE]

145: Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ; Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group.
Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial.
JAMA. 2002 Jan 2;287(1):64-71. Erratum in: JAMA 2002 Feb 27;287(8):989.
PMID: 11754710 [PubMed - indexed for MEDLINE]

146: [No authors listed]
Cutaneous drug reaction case reports: from the world literature.
Am J Clin Dermatol. 2002;3(1):63-9. No abstract available.
PMID: 11817970 [PubMed - indexed for MEDLINE]

147: Rao CV, Indranie C, Simi B, Manning PT, Connor JR, Reddy BS.
Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase
inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with
celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor.
Cancer Res. 2002 Jan 1;62(1):165-70.
PMID: 11782374 [PubMed - indexed for MEDLINE]

148: Peura DA.
Gastrointestinal safety and tolerability of nonselective nonsteroidal
anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors.
Cleve Clin J Med. 2002;69 Suppl 1:SI31-9. Review.
PMID: 12086291 [PubMed - indexed for MEDLINE]

149: Skowron F, Berard F, Bernard N, Balme B, Perrot H.
Cutaneous vasculitis related to celecoxib.
Dermatology. 2002;204(4):305. No abstract available.
PMID: 12077531 [PubMed - indexed for MEDLINE]

150: Neff NE, Kuo G.
Acute manic psychosis induced by triple therapy for H. pylori.
J Am Board Fam Pract. 2002 Jan-Feb;15(1):66-8. No abstract available.
PMID: 11841141 [PubMed - indexed for MEDLINE]

151: Cohen JS.
Do standard doses of frequently prescribed drugs cause preventable adverse effects in women?
J Am Med Womens Assoc. 2002 Spring;57(2):105-10, 114. Review.
PMID: 11991418 [PubMed - indexed for MEDLINE]

152: Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH.
Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE.
Lupus. 2002;11(6):340-7. Review.
PMID: 12139371 [PubMed - indexed for MEDLINE]

153: Suarez-Otero R, Robles-San Roman M, Jaimes-Hernandez J, Oropeza-De La Madrid E, Medina-Penaloza RM, Rosas-Ramos R, Castaneda-Hernandez G.
Efficacy and safety of diclofenac-cholestyramine and celecoxib in osteoarthritis.
Proc West Pharmacol Soc. 2002;45:26-8. No abstract available.
PMID: 12434517 [PubMed - indexed for MEDLINE]

154: Devillier P.
[Pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ENT pathology]
Presse Med. 2001 Dec 22-29;30(39-40 Pt 2):70-9. French.
PMID: 11819916 [PubMed - indexed for MEDLINE]

155: Weaver J, Bonnel RA, Karwoski CB, Brinker AD, Beitz J.
GI events leading to death in association with celecoxib and rofecoxib.
Am J Gastroenterol. 2001 Dec;96(12):3449-50. No abstract available.
PMID: 11774975 [PubMed - indexed for MEDLINE]

156: Fisher AA, Le Couteur DG.
Intracerebral hemorrhage following possible interaction between celecoxib and
clopidogrel.
Ann Pharmacother. 2001 Dec;35(12):1567-9.
PMID: 11793622 [PubMed - indexed for MEDLINE]

157: Barrientos-Astigarraga RE, Vannuchi YB, Sucupira M, Moreno RA, Muscara MN, De Nucci G.

Quantification of nimesulide in human plasma by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Application to bioequivalence studies.
J Mass Spectrom. 2001 Dec;36(12):1281-6.
PMID: 11754119 [PubMed - indexed for MEDLINE]

158: Smecuol E, Bai JC, Sugai E, Vazquez H, Niveloni S, Pedreira S, Maurino E, Meddings J.
Acute gastrointestinal permeability responses to different non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Gut. 2001 Nov;49(5):650-5.
PMID: 11600467 [PubMed - indexed for MEDLINE]

159: Smiles J, Walker R.
Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor-induced oliguria: a postoperative complication.
Intern Med J. 2001 Nov;31(8):497-8. No abstract available.
PMID: 11720066 [PubMed - indexed for MEDLINE]

160: Brinker AD, Bonnel RA, Feight AG, Nourjah P.
Celecoxib and rofecoxib.
J Am Dent Assoc. 2001 Nov;132(11):1502, 1504. No abstract available.
PMID: 11806062 [PubMed - indexed for MEDLINE]

161: Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowith JB, Geis GS.
Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip.
J Int Med Res. 2001 Nov-Dec;29(6):467-79.
PMID: 11803730 [PubMed - indexed for MEDLINE]

162: Kelkar PS, Butterfield JH, Teaford HG.
Urticaria and angioedema from cyclooxygenase-2 inhibitors.
J Rheumatol. 2001 Nov;28(11):2553-4.
PMID: 11708434 [PubMed - indexed for MEDLINE]

163: Thomas T, Nadackal TG, Thomas K.
Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit amyloid-beta aggregation.
Neuroreport. 2001 Oct 29;12(15):3263-7.
PMID: 11711868 [PubMed - indexed for MEDLINE]

164: Deray G.
[Renal tolerance of selective inhibitors of cyclooxygenase type 2]
Presse Med. 2001 Oct 20;30(30):1507-12. French.
PMID: 11712212 [PubMed - indexed for MEDLINE]

165: Slattery MM, Friel AM, Healy DG, Morrison JJ.
Uterine relaxant effects of cyclooxygenase-2 inhibitors in vitro.
Obstet Gynecol. 2001 Oct;98(4):563-9.
PMID: 11576568 [PubMed - indexed for MEDLINE]

166: Adler J.
Arthritis: what it is, why you get it and how to stop the pain.
Newsweek. 2001 Sep 3;138(10):38-46. No abstract available.
PMID: 11550612 [PubMed - indexed for MEDLINE]

167: Sanchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR.
Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Sep;87(3):201-4.
PMID: 11570615 [PubMed - indexed for MEDLINE]

168: Habki R, Vermeulen C, Bachmeyer C, Charoud A, Mofredj A.
[Anaphylactic shock induced by celecoxib]
Ann Med Interne (Paris). 2001 Sep;152(5):355. French. No abstract available.
PMID: 11593149 [PubMed - indexed for MEDLINE]

169: Hocherl K, Wolf K, Castrop H, Ittner KP, Bucher M, Kees F, Grobecker HF, Kurtz A.

Renocortical expression of renin and of cyclooxygenase-2 in response to angiotensin II AT1 receptor blockade is closely coordinated but not causally linked.
Pflugers Arch. 2001 Sep;442(6):821-7.
PMID: 11680613 [PubMed - indexed for MEDLINE]

170: Cleland LG, James MJ, Stamp LK, Penglis PS.
COX-2 inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance.
Med J Aust. 2001 Aug 20;175(4):214-7. Review.
PMID: 11587283 [PubMed - indexed for MEDLINE]

171: Fye KH, Crowley E, Berger TG, LeBoit PE, Connolly MK.
Celecoxib-induced Sweet's syndrome.
J Am Acad Dermatol. 2001 Aug;45(2):300-2.
PMID: 11464196 [PubMed - indexed for MEDLINE]

172: Gehrs KM.
Visual disturbance associated with celecoxib--a comment.
Pharmacotherapy. 2001 Aug;21(8):1014. No abstract available.
PMID: 11718490 [PubMed - indexed for MEDLINE]

173: Nachimuthu S, Volfinzon L, Gopal L.
Acute hepatocellular and cholestatic injury in a patient taking celecoxib.
Postgrad Med J. 2001 Aug;77(910):548-50. Review.
PMID: 11470953 [PubMed - indexed for MEDLINE]

174: O'Beirne JP, Cairns SR.
Drug Points: Cholestatic hepatitis in association with celecoxib.
BMJ. 2001 Jul 7;323(7303):23. No abstract available.
PMID: 11440939 [PubMed - indexed for MEDLINE]

175: Graham MG.
Acute renal failure related to high-dose celecoxib.
Ann Intern Med. 2001 Jul 3;135(1):69-70. No abstract available.
PMID: 11434756 [PubMed - indexed for MEDLINE]

176: Perazella MA, Tray K.
Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs.
Am J Med. 2001 Jul;111(1):64-7. Review. No abstract available.
PMID: 11448662 [PubMed - indexed for MEDLINE]

177: Levy MB, Fink JN.
Anaphylaxis to celecoxib.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Jul;87(1):72-3.
PMID: 11476468 [PubMed - indexed for MEDLINE]

178: Pfister AK, Crisalli RJ, Carter WH.
Cyclooxygenase-2 inhibition and renal function.
Ann Intern Med. 2001 Jun 5;134(11):1077; author reply 1078. No abstract available.
PMID: 11388824 [PubMed - indexed for MEDLINE]

179: Bates DE, Lemaire JB.
Possible celecoxib-induced gastroduodenal ulceration.
Ann Pharmacother. 2001 Jun;35(6):782-3. No abstract available.
PMID: 11408999 [PubMed - indexed for MEDLINE]

180: Arguedas MR, Heudebert GR, Wilcox CM.
Surveillance colonoscopy or chemoprevention with COX-2 inhibitors in average-risk post-polypectomy patients: a decision analysis.
Aliment Pharmacol Ther. 2001 May;15(5):631-8.
PMID: 11328256 [PubMed - indexed for MEDLINE]

181: Kerr RG, Al-Kawan RH.
Osteoarthritis. A primary care approach for physicians in 2000 and beyond.
Saudi Med J. 2001 May;22(5):403-6. Review.
PMID: 11376380 [PubMed - indexed for MEDLINE]

182: Jones DB.
COX-2 inhibitors.
Med J Aust. 2001 Apr 2;174(7):368; author reply 368-9. No abstract available.
PMID: 11346118 [PubMed - indexed for MEDLINE]

183: Boyd AS, King Jr LE Jr.
Middermal elastolysis in two patients with lupus erythematosus.
Am J Dermatopathol. 2001 Apr;23(2):136-8.
PMID: 11285409 [PubMed - indexed for MEDLINE]

184: Bonner GF.
Exacerbation of inflammatory bowel disease associated with use of celecoxib.
Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1306-8. No abstract available.
PMID: 11316199 [PubMed - indexed for MEDLINE]

185: Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS.
Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis.
Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1019-27.
PMID: 11316141 [PubMed - indexed for MEDLINE]

186: Tang C, Shou M, Rushmore TH, Mei Q, Sandhu P, Woolf EJ, Rose MJ, Gelmann A, Greenberg HE, De Lepeleire I, Van Hecken A, De Schepper PJ, Ebel DL, Schwartz JI, Rodrigues AD.
In-vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P450 2C9: correlation with CYP2C9 genotype and in-vivo pharmacokinetics.
Pharmacogenetics. 2001 Apr;11(3):223-35.
PMID: 11337938 [PubMed - indexed for MEDLINE]

187: Wullen B, Muhlhofer A, Zoller WG.
[Effect of celecoxib, a COX-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis]
Z Gastroenterol. 2001 Apr;39(4):335-7. German. No abstract available.
PMID: 11367984 [PubMed - indexed for MEDLINE]

188: Perazella MA.
COX-2 inhibitors and the kidney.
Hosp Pract (Off Ed). 2001 Mar 15;36(3):43-6, 55-6. Review.
PMID: 11263799 [PubMed - indexed for MEDLINE]

189: Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM; SUCCESS VI Study Group.
Cyclooxygenase-2--specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients.
Am J Ther. 2001 Mar-Apr;8(2):85-95. Erratum in: Am J Ther 2001 May-Jun;8(3):220.

PMID: 11304662 [PubMed - indexed for MEDLINE]

190: Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Osterhaus JT.
Functional status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M167-75.
PMID: 11253158 [PubMed - indexed for MEDLINE]

191: Galan MV, Gordon SC, Silverman AL.
Celecoxib-induced cholestatic hepatitis.
Ann Intern Med. 2001 Feb 6;134(3):254. No abstract available.
PMID: 11177350 [PubMed - indexed for MEDLINE]

192: Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, Verburg KM, Geis GS.

Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults.
Clin Ther. 2001 Feb;23(2):228-41.
PMID: 11293556 [PubMed - indexed for MEDLINE]

193: Williams GW, Hubbard RC, Yu SS, Zhao W, Geis GS.
Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee.
Clin Ther. 2001 Feb;23(2):213-27.
PMID: 11293555 [PubMed - indexed for MEDLINE]

194: Marks F, Harrell K, Fischer R.
Successful use of cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient with aspirin-induced asthma.
South Med J. 2001 Feb;94(2):256-7.
PMID: 11235048 [PubMed - indexed for MEDLINE]

195: Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ; Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group.
Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group.
N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):142. No abstract available.
PMID: 11188419 [PubMed - indexed for MEDLINE]

196: Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H.
Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug.
Arthritis Rheum. 2001 Jan;44(1):180-5.
PMID: 11212158 [PubMed - indexed for MEDLINE]

197: Ferencik M, Novak M, Rovensky J, Rybar I.
Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Bratisl Lek Listy. 2001;102(3):123-32. Review.
PMID: 11433600 [PubMed - indexed for MEDLINE]

198: Macknight C, Rojas-Fernandez CH.
Celecoxib- and rofecoxib-induced delirium.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001 Spring;13(2):305-6. No abstract available.
PMID: 11449042 [PubMed - indexed for MEDLINE]

199: Gallo O, Franchi A, Magnelli L, Sardi I, Vannacci A, Boddi V, Chiarugi V, Masini E.
Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis.
Neoplasia. 2001 Jan-Feb;3(1):53-61.
PMID: 11326316 [PubMed - indexed for MEDLINE]

200: Zabinski RA, Burke TA, Johnson J, Lavoie F, Fitzsimon C, Tretiak R, Chancellor JV.
An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada.
Pharmacoeconomics. 2001;19 Suppl 1:49-58.
PMID: 11280105 [PubMed - indexed for MEDLINE]

201: Lund BC, Neiman RF.
Visual disturbance associated with celecoxib.
Pharmacotherapy. 2001 Jan;21(1):114-5.
PMID: 11191731 [PubMed - indexed for MEDLINE]

202: McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowith JB, Geis GS.
Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee.
Scand J Rheumatol. 2001;30(1):11-8.
PMID: 11252686 [PubMed - indexed for MEDLINE]

203: Nasonova VA.

[Role of cyclooxygenase-2 (COG-2) in the etiology of pain]
Ter Arkh. 2001;73(5):56-7. Russian. No abstract available.
PMID: 11517752 [PubMed - indexed for MEDLINE]

204: Nasonov EL.
[Celebrex: confirmed effectiveness and safety (new data)]
Ter Arkh. 2001;73(5):57-61. Review. Russian. No abstract available.
PMID: 11517753 [PubMed - indexed for MEDLINE]

205: Tsvetkova ES, Alekseeva LI, Balabanova RM, Chichasova NV, Shostak NA, Shmidt EI.
[Effectiveness and tolerance of celebrex in osteoarthrosis (data of a Russian study)]
Ter Arkh. 2001;73(5):61-3. Russian. No abstract available.
PMID: 11517754 [PubMed - indexed for MEDLINE]

206: Karateev AE.
[Gastroduodenal tolerance of celecoxib (celebrex) in patients with osteoarthrosis: an endoscopic evaluation]
Ter Arkh. 2001;73(5):63-4. Russian. No abstract available.
PMID: 11517755 [PubMed - indexed for MEDLINE]

207: Tive L.
Celecoxib clinical profile.
Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39 Suppl 2:21-8; discussion 57-9. Review.
PMID: 11276798 [PubMed - indexed for MEDLINE]

208: Svarvar P, Aly A.
Use of the ACCES model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway.
Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39 Suppl 2:43-50.
PMID: 11276802 [PubMed - indexed for MEDLINE]

209: Pettitt D, Goldstein JL, McGuire A, Schwartz JS, Burke T, Maniadakis N.
Overview of the arthritis Cost Consequence Evaluation System (ACCES): a pharmacoeconomic model for celecoxib.
Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39 Suppl 2:33-42; discussion 57-9. Review.
PMID: 11276801 [PubMed - indexed for MEDLINE]

210: Reuben SS, Connelly NR.
Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery.
Anesth Analg. 2000 Nov;91(5):1221-5.
PMID: 11049912 [PubMed - indexed for MEDLINE]

211: Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowith JB, Verburg KM, Geis GS.
Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.
JAMA. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
PMID: 10979111 [PubMed - indexed for MEDLINE]

212: Linder JD, Monkemuller KE, Davis JV, Wilcox CM.
Cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib: a possible cause of gastropathy and hypoprothrombinemia.
South Med J. 2000 Sep;93(9):930-2.
PMID: 11005360 [PubMed - indexed for MEDLINE]

213: Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, Morrow JD, McDonagh KT, Schmaier AH.
Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases.
Arthritis Rheum. 2000 Aug;43(8):1891-6.
PMID: 10943882 [PubMed - indexed for MEDLINE]

214: Bensen WG, Zhao SZ, Burke TA, Zabinski RA, Makuch RW, Maurath CJ, Agrawal NM, Geis GS.
Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo.
J Rheumatol. 2000 Aug;27(8):1876-83.
PMID: 10955327 [PubMed - indexed for MEDLINE]

215: Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, Hubbard RC, Kaiser J, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS.
Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor.
Am J Gastroenterol. 2000 Jul;95(7):1681-90.
PMID: 10925968 [PubMed - indexed for MEDLINE]

216: Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr.
Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 2000 Jul;43(7):1478-87.
PMID: 10902749 [PubMed - indexed for MEDLINE]

217: Lantz MS, Giambanco V.
Acute onset of auditory hallucinations after initiation of celecoxib therapy.
Am J Psychiatry. 2000 Jun;157(6):1022-3. No abstract available.
PMID: 10831492 [PubMed - indexed for MEDLINE]

218: Karim A, Tolbert D, Piergies A, Hubbard RC, Harper K, Wallemark CB, Slater M, Geis GS.
Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects.
J Clin Pharmacol. 2000 Jun;40(6):655-63.
PMID: 10868317 [PubMed - indexed for MEDLINE]

219: Buffum M, Buffum JC.
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly.
Pain Manag Nurs. 2000 Jun;1(2):40-50. Review.
PMID: 11706458 [PubMed - indexed for MEDLINE]

220: Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS.
Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly.
Arch Intern Med. 2000 May 22;160(10):1465-70.
PMID: 10826459 [PubMed - indexed for MEDLINE]

221: Perazella MA, Eras J.
Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic?
Am J Kidney Dis. 2000 May;35(5):937-40.
PMID: 10793030 [PubMed - indexed for MEDLINE]

222: Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS.
Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor.
Am J Ther. 2000 May;7(3):159-75. Review. Erratum in: Am J Ther 2000 Sep;7(5):341.
PMID: 11317165 [PubMed - indexed for MEDLINE]

223: Haase KK, Rojas-Fernandez CH, Lane L, Frank DA.
Potential interaction between celecoxib and warfarin.
Ann Pharmacother. 2000 May;34(5):666-7. No abstract available.
PMID: 10852097 [PubMed - indexed for MEDLINE]

224: Porterfield LM.
Why is this patient starting to bruise?
RN. 2000 May;63(5):109. No abstract available.
PMID: 10865702 [PubMed - indexed for MEDLINE]

225: Baciewicz AM, Sokos DR, King TJ.
Acute pancreatitis associated with celecoxib.

Ann Intern Med. 2000 Apr 18;132(8):680. No abstract available.
PMID: 10766698 [PubMed - indexed for MEDLINE]

226: McMorran M, Morawiecka I.
Celecoxib (Celebrex): 1 year later.
CMAJ. 2000 Apr 4;162(7):1044-6, 1048-50. English, French. No abstract available.

PMID: 10763409 [PubMed - indexed for MEDLINE]

227: Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS.
Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib.
Arthritis Care Res. 2000 Apr;13(2):112-21.
PMID: 14635284 [PubMed - indexed for MEDLINE]

228: Blondon H.
[Specific cyclo-oxygenase inhibitors. 2. Gastric toxicity?]
Presse Med. 2000 Mar 11;29(9):482-3. French. No abstract available.
PMID: 10745938 [PubMed - indexed for MEDLINE]

229: Mersfelder TL, Stewart LR.
Warfarin and celecoxib interaction.
Ann Pharmacother. 2000 Mar;34(3):325-7.
PMID: 10917378 [PubMed - indexed for MEDLINE]

230: Paulson SK, Hribar JD, Liu NW, Hajdu E, Bible RH Jr, Piergies A, Karim A.
Metabolism and excretion of [(14)C]celecoxib in healthy male volunteers.
Drug Metab Dispos. 2000 Mar;28(3):308-14.

PMID: 10681375 [PubMed - indexed for MEDLINE]

231: Infante R, Lahita RG.
Rheumatoid arthritis. New disease-modifying and anti-inflammatory drugs.
Geriatrics. 2000 Mar;55(3):30-2, 35-6, 39-40. Review.
PMID: 10732003 [PubMed - indexed for MEDLINE]

232: Carrillo-Jimenez R, Nurnberger M.
Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: a case report.
Arch Intern Med. 2000 Feb 28;160(4):553-4. No abstract available.
PMID: 10695699 [PubMed - indexed for MEDLINE]

233: Stubanus M, Riegger GA, Kammerl MC, Fischereder M, Kramer BK.
Renal side-effects of cyclo-oxygenase-type-2 inhibitor use.
Lancet. 2000 Feb 26;355(9205):753. No abstract available.
PMID: 10703829 [PubMed - indexed for MEDLINE]

234: Blain H, Jouzeau JY, Blain A, Terlain B, Trechot P, Touchon J, Netter P, Jeandel C.
[Non-steroidal anti-inflammatory drugs with selectivity for cyclooxygenase-2 in Alzheimer's disease. Rationale and perspectives]
Presse Med. 2000 Feb 12;29(5):267-73. Review. French.
PMID: 10701410 [PubMed - indexed for MEDLINE]

235: Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS.
Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial.
J Clin Pharmacol. 2000 Feb;40(2):124-32.
PMID: 10664917 [PubMed - indexed for MEDLINE]

236: Megeff CE, Strayer SM.
Celecoxib for rheumatoid arthritis.
J Fam Pract. 2000 Feb;49(2):108-9. No abstract available.
PMID: 10718683 [PubMed - indexed for MEDLINE]

237: Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, Steele V, Kelloff G, Paulson S, Seibert K, Rao CV.
Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis.
Cancer Res. 2000 Jan 15;60(2):293-7.
PMID: 10667579 [PubMed - indexed for MEDLINE]

238: Grob M, Scheidegger P, Wuthrich B.
Allergic skin reaction to celecoxib.
Dermatology. 2000;201(4):383. No abstract available.
PMID: 11146365 [PubMed - indexed for MEDLINE]

239: Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS.
Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison.
Lancet. 1999 Dec 18-25;354(9196):2106-11.
PMID: 10609815 [PubMed - indexed for MEDLINE]

240: Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, Hubbard RC, Harper KM, Geis GS.
Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis.
J Rheumatol. 1999 Dec;26(12):2539-43.
PMID: 10606360 [PubMed - indexed for MEDLINE]

241: Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS.
Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial.
JAMA. 1999 Nov 24;282(20):1921-8.
PMID: 10580457 [PubMed - indexed for MEDLINE]

242: Reuben SS, Steinberg R.
Gastric perforation associated with the use of celecoxib.
Anesthesiology. 1999 Nov;91(5):1548-9. No abstract available.
PMID: 10551614 [PubMed - indexed for MEDLINE]

243: Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS.
Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial.
Mayo Clin Proc. 1999 Nov;74(11):1095-105.
PMID: 10560596 [PubMed - indexed for MEDLINE]

244: Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS.
Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib.
Pharmacotherapy. 1999 Nov;19(11):1269-78.
PMID: 10555933 [PubMed - indexed for MEDLINE]

245: Karch AM, Karch FE.
What did you say? I can't quite understand your spoken order.
Am J Nurs. 1999 Aug;99(8):12. No abstract available.
PMID: 10456011 [PubMed - indexed for MEDLINE]

246: Mohammed S, Croom DW 2nd.
Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor.
N Engl J Med. 1999 Jun 24;340(25):2005-6. No abstract available.
PMID: 10383283 [PubMed - indexed for MEDLINE]

247: McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA.
Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Jan 5;96(1):272-7. Erratum in: Proc Natl Acad Sci

U S A 1999 May 11;96(10):5890.
PMID: 9874808 [PubMed - indexed for MEDLINE]

248: Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD, Isakson PC, Geis GS.
Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects.
Arthritis Rheum. 1998 Sep;41(9):1591-602.
PMID: 9751091 [PubMed - indexed for MEDLINE]

249: Lane NE.
Pain management in osteoarthritis: the role of COX-2 inhibitors.
J Rheumatol. 1997 Jul;24 Suppl 49:20-4. Review.
PMID: 9249647 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Anhang 4: Summary of Results of the Literature Research

## Table of Contents


| | | |
|---|---|---|
| Table I: | Clinical Studies | Page 2 – 83 |
| Table II: | Case reports | Page 84 – 116 |
| Table III: | Reviews | Page 117 – 131 |
| Table IV: | Letters | Page 132 |

**Table I: Clinical Studies**

| Pfizer GmbH<br>Celecoxib® | | **Summary of Clinical Trial** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ref. No.** | **Investigator J. Title, Year *Sponsor*** | **Design** | **Study Objectives** | **No. of subjects** | **Treatment duration** | **Celecoxib Dosage** | **Ref. Dosage** | **Results** |
| 2 | Goldstein et al., Am J Gastroenterol. 2003 | Retrospective cohort study, that was conducted using LifeLink™, an insurance claims database in the US. Incidence was determined using person-time analysis. | To compare the risk of outpatient medical claims for UGI (upper gastrointestinal) symptoms among new users of Celecoxib versus Ibuprofen and Naproxen. | 190 409 patients with UGI symptoms (UGIS).<br>A patient with UGI was any individual with an outpatient physician claim for dyspepsia (ICD-9=536.8), abdominal pain (789.0), or nausea/vomiting (787.0). | June 1, 1999 – June 30, 2001 | Celecoxib (n=68.939) | Ibuprofen (n=71.456), Naproxen (n=50.014). | • Baseline:<br>Cele. users were older and more likely to have a history of<br>• UGI or CV conditions.<br>Incidence rate of any UGIS:<br>Ibu. rate 48% higher than Cele. (IRR=1.48, 95% CI=1.39-1.58; p<0.001).<br>Napr. rate 40% higher than Cele. (IRR=1.40, 95% CI=1.31-1.49; p<0.001).<br>• Association between drug use and UGIS (hazard ratios): For Ibu. 1.21 (95% CI=1.13-1.29; p<0.001) and for Napr. 1.15 (95% CI=1.07-1.23; p<0.001) relative to Celecoxib.<br>• Sign. association with increased incidence of UGIS: Younger age, female sex, medical hist. of UGI, CV and renal conditions and higher baseline average healthcare expenditure for 12-month period preceding the index presciption.<br>→ Cele. use is associated with sign. decreased risk of outpatient physician claims for UGI symptoms compared with commonly used prescription NSAIDs. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | Lanza-Jacoby et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 | Preclinical study. | To evaluate the effectiveness of selected COX-1 and COX-2 inhibitors in preventing mammary tumor development in HER-2/*neu* transgenic mice. | Female HER-2/*neu* mice. | 12 weeks. | Rodent diet supplement with 900 ppm Celecoxib. | Rodent diet supplement with 64 ppm SC560. Control group without medication. | Incidence of mammary tumors: Cele. sign.↓ 71%; p=0.001 vs 95% with control, or 91% with SC560. Tumor development: ↓ with Cele. (1.3±1.1SD; p=0.039) vs control (2.2±1.2), or SC560 (2.3±1.3). Median time to tumor development: 291 days in Cele. vs 266 in control group (p=0.003). Lung metastasis↓ with Cele. Protection offered by Cele. associated with sign. lower conc. of Prostacyclin and PGE2 in mamary tumors and adjacent mammary glands. → Additional clinical evidence to support clinical studies to investigate the potential effectiveness of COX-2 inhibitors in protecting women at high risk for breast cancer. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | Gibofsky et al., Arthritis Rheum. 2003 | Randomized, placebo-controled, double-blind, multicenter trial. | To compare the efficacy of Celecoxib and Rofecoxib in treating the signs and symptoms of OA. | 475 patients with OA of the knee. | 6 weeks. Arthritis assess-ments at baseline, week 3 and 6. | Celecoxib 200mg/d (n=189) | Rofecoxib 25mg/d (n=190), or Placebo (n=96) | • Efficacy measures (OA pain score on 100mm visual analog scale [VAS] + toal domain score on WOMAC Index): All measures showed similar results. Cele. + Rofe. similar efficacy. Mean improvement on VAS (all diff. betw. active treatments and Placebo were sign. p=0.02) at week 6 with Cele. 34, Rofe. 31.6 and Placebo 21.2 mm.<br>• All treatments were well tolerated throuhgout the study.<br>→ Cele. and Rofe. are equally efficious in treating the signs and symptomes of OA. |
| 7 | Hajjaji et al., J Rheumatol. 2003 | Preclinical phase I study. Cartilage speciems, pulsed with $^{3}$H-glucosamine and chased in the absence or presence of 1-10µg/ml Celecoxib or Diclofenac. | To assess the effects of Celecoxib in comparison with Diclofenac on the metabolism of hyaluronan (HA) and proteoglycans (PGly) in human cartilage explants with midrange severity of OA (OA grade 4-8 on Mankin's scale). | 24 patients (16 women, 8 men) distributed in two groups with 12 patients each, a pulse studies group (age 51-64) and a chase studies group (age 54-66). | Puls studies incubation time 12h. Chase studies incubation time 2 days. | - | - | • Diclofenac:<br>Not affecting metabolic balance of PGly and HA.<br>• Celecoxib:<br>Relatively dose dependent increase of HA and PGly synthesis and reduction of the net loss of labeled HA and PGly molecules from cartilage explants.<br>→ Cele. has a favourable effect on the overall metabolism of PGly and HA in short term *in vitro* cultures. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | Nietert et al., Pharmaco-therapy. 2003 | A retrospective cohort study in 31 ambulatory care practices that shared an eletronic medical record.<br>Logistic regression and survival models were used to compare outcomes while adjusting for confounders. | To determine if changes in blood pressure and changes in class or dosing of antihypertensive drugs were sign. different in patients treated with Celecoxib versus Rofecoxib. | 916 men and women over 55 years of age with stable hypertensionand similar baseline characteristics, that had to have at least a 30-day supply of Cele. or Rofe. | Prescrip-tions between July 1, 1999 and June 30, 2000. Patients were followed for 6 months. | Celecoxib (n=517 ) | Rofecoxib (n=443) | • No sign. diff. betw. Cele. and Rofe. in pat. whose systolic BP↑ 20mmHg, whose diastolic BP↑ 15mmHg, or were prescribed a new class of antihypertensive drug.<br>• Pat. taking Rofe.:<br>Sign. more likely of dosage increase of the antihypertensive (odds ratio 1.68; 95% CI=1.09-2.60; $p<0.05$).<br>• No sign. diff. in new onset of cardiac and renal comorbidity, no. of physician visits, changes in body weight, or laboratory values. |
| 9 | Moride et al., Rheumatology (Oxford). 2003 *Pharmacia/ Pfizer* | Retrospective cohort study using data from the databases of the Quebec (Canada) drug and medical services plans. | To detemine the duration of treatment in new users of COX-2 inhibitors and non-specific NSAIDs over the first 3 months of treatment, and to characterize the factors associated with treatment persistency. | Randomly selected drug plan members, who were dispensed at least one COX-2 inhibitor, or non-specific NSAIDs, excluding low-dose Aspirin users. | In the year 2000. | Celecoxib, or Rofecoxib. | NSAIDs. | • Persistent:<br>Cele. 19,3% and Rofe. 13,3%.<br>• Switch to other COX-2 inh.:<br>Cele. 3,7% and Rofe. 2,4%.<br>• Switch to NSAID:<br>Cele. 2,9% and Rofe. 3,1%.<br>• Discontinuation rate.<br>Cele. 74,2% and Rofe. 81,4%.<br>• Factors associated with persistent drug use:<br>COX-2 inhibitors, age, use of gastroprotective agents either at treatment initiation or during follow-up.<br>• Limiations of the study:<br>Lack of information on indication and reason for switch or discontinuation.<br>→ Data suggest that COX-2 inhibitors' use may result in increased persistency with treatment. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | Layton et al., Rheumatology (Oxford). 2003 | Non-interventional observational cohort technique of prescription-event monitoring (PEM). | To compare the incidence rates of selected thromboembolic (TE) (cardiovascular=cv, cerebrovascular=cerv, peripheral venous thrombotic=pvt) events reported for pat. prescribed Celecoxib and Meloxicam in general practice. | Prescriptions written by GPs in England for Meloxicam (n=19 087) and Celecoxib (n=17 458). | Celecoxib: May – December 2000 Meloxi-cam: December 1996 – March 1997 | Celecoxib | Meloxicam | During 9 months after starting treatment for Cele. and Mel., respectively:<br>- cv TE: 28 (0.16%) – 19 (0.10%)<br>- cerv TE : 68 (0.39%) – 52 (0.27%)<br>- pvt TE : 17 (0.10%) –20 (0.10%)<br>Indication and use of NSAIDs within 3 months prior to starting treatment had no effect on rel. risk estimates of TE.<br>→ Relative increase in cerv TE rate in Cele. users RR 1.66 (95% CI=1.10-2.51) compared to Meloxicam. No diff. in the other selected TE. |
| 11 | Layton et al., Rheumatology (Oxford). 2003 | Monitored by the DSRU (Drug Safety Research Unit) in England using the non-interventional observational cohort technique of prescription-event monitoring (PEM). | To investigate wether there is a clinical relevant difference in incidence of reported symptomatic (acid/peptic) and complicated upper GI conditions (perforations/ bleeedings) between Cele. and Mel. during use in general practice. | Patients identified from dispensed prescriptions (by general practioneers) | Celecoxib: May – December 2000 Meloxi-cam: December 1996 – March 1997 | Celecoxib (n=6378; age 60≤ years) | Meloxicam (n=9280; age 60≤ years) | • Symptomatic upper GI events:<br>Celecoxib vs Meloxicam, 6.0% vs 7.2%<br>• Celecoxib vs Meloxicam:<br>- Complicated upper GI cond. 0.2% vs 0.4%<br>- OA indication 28.1% vs 23.2%<br>- Females 68.3% vs 67.1%<br>- Age 60≤ years 59.5% vs 55.0%<br>- Prescription of NSAIDs within 3 months of starting treatment 49.4% vs 47.9%<br>- Medical history of upper GI cond. 54.7% vs 29.2%<br>→ Relative reduction in incidence of sympt. GI events (23%) and incidence rate of compl. upper GI conditions (44%) with Celecoxib compared to Meloxicam. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | Kerr et al., Med J Aust. 2003 | A retrospective analysis of deidentified electronic patient records from GPs enrolled in the General Practice Research Network (GPRN). | To assess trends in the first two years of prescribing COX-2 selective NSAIDs (C2SNs) by 437 Australian general practioners. | 3 cohorts with at least 12 months of prescription data.<br>Cohort 1:<br>Cele. n=2366<br>Cohort 2:<br>Cele. n=640<br>Cohort 3:<br>Rofe. n=608 | Prescrip-tions between 01.09.1999 and 30.09.2002. | Celecoxib | Rofecoxib | • C2NSs prescriptions↑ after listing on PBS (pharmaceutical Benefits Scheme).<br>• C2NSs presc. for pat. aged <65 years 52.6%, 59.5% and 50.7% (cohort 1,2 and 3).<br>• Recorded prescribing reasons did not comply with PBS restrictions in a large number.<br>• 36.7-61.3% in the 3 cohorts had not received any pain medication in the years before.<br>• 4.7-7.9% were coprescribed drugs that could cause renal complications.<br>→ Drug use pattern not in accordance with qualitiy use of medicine (QUM) principles. |
| 14 | Harley et al., Manag Care Interface. 2003 *Pharmacia/ Pifzer* | A retrospective cohort study based on automated enrollment, medical, and pharmacy claims databases from 19 affiliated managed care health plans in the US. | To compare patterns of medication persistence with COX-2 inhibitors and nonspecific NSAIDs in a managed care setting by using multiple regression analysis. | More than 4 million subjects newly treated with Cele., Rofe., Ibu., Napr. or Diclo. | July 1, 1999 – June 30, 2000. | Celecoxib, Rofecoxib. | Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac. | • COX-2 inhibitor users:<br>- 56,8% less likely to discontinue medication use<br>- 60,3% less likely to switch treatment<br>than nonspec. NSAID users ($p<0.001$).<br>• Cele. users were less likely to disc. treatment than Rofe. users ($p<0.001$).<br>→ Greater persistence observed among COX-2 inh. users might reflect improved treatment efficacy and patient satisfaction. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | Cho et al., Am J Ther. 2003 | A retrospective study by reviewing medical records. | To compare the differnece between Celecoxib and Rofecoxib on blood pressure change, by comparing mean BP in a 90-day period, before and after the start of the COX-2 inhibitor. | 109 patient records. | 90 days. | Celecoxib n=52, Average total daily dose 219.2mg | Rofecoxib n=57, Average total daily dose 25.23mg | • Systolic BP mean values at baseline:<br>Comparable for Cele. (134.14mmHg) and Rofe. (134.5mmHg) (p=not sign.).<br>• Systolic BP in postperiod:<br>Not sign.↓ for Cele. (-1.15mmHg) and sign.↑ for Rofe. (4.76mmHg; p=0.044).<br>• Diastolic BP mean values at baseline:<br>Not sign. different<br>• Diastolic BP changes in postperiod:<br>Not sign. diff. from baseline.<br>• Post hoc analysis of patients aged 65≤ years:<br>- Rofecoxib: systolic BP sing.↑ (7.37mmHg; p=0.016)<br>- Celecoxib: systolic BP not sign ↓ (-1,94mmHg)<br>→ Increase in syst. BP in Rofe. group is sign. greater for pat. aged 65 years or older. |
| 16 | Verrico et al., Ann Pharmacother. 2003 | Retrospective anaysis of ADEs reported at Univ. of Pittsburgh Medical Center Presbyterian Hospital. A query of the internal ADE database was performed to identify ADEs involving COX-2 inh., and a similar query to indentify ADEs with nonsel. NSAIDs. | To describe types and severity of adverse drug-related events (ADEs) observed in pat. receiving Celecoxib or Rofecoxib and to increase the awareness of risk factors that predispose pat. to ADEs associated with COX-2 inhibitors. | 57 patients. All but one received outpatient COX-2 therapy. | Reporting period from January 1999 to June 2002. | Celecoxib and Rofecoxib (n= 24). | Non-selective NSAIDs (n= 33). | • 48 ADEs with COX-2 inh. were reported and validated vs 38 ADEs with NSAIDs.<br>• Types of reported ADEs similar in both groups.<br>• ADEs classified as severe: 42% with COX-2 inh. and 45% with NSAIDs.<br>• Risk factors: All COX-2-pat. and 91% of NSAID-pat.<br>→ Observed ADEs involving COX-2 inh. were similar to NSAIDs. Most events may have been preventable with appropriate use of COX-2 inh. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | MacDonald et al., Gut. 2003 | A retrospective cohort study, using the UK General Pratice Research Database. | To estimate wether Meloxicam and the coxibs, Rofecoxib and Celecoxib, have been channelled towards high risk patients, and to estimate the risk of hospitalisation for GI haemorrhage associated with the use of these drugs, allowing for the effects of channelling. | Patients (9328 patient years (pyr)) who received a prescription for an NSAID. | June 1987 and January 2001 | Celecoxib and Rofecoxib (1600 pyr). | Meloxicam (7100 pyr), older nonspecific NSAIDs (628 pyr). | • Most risk factors for GI haemorrhage are more prevalent among patients prescribed newer NSAIDs.<br>• Adjusting for risk factors reduced relative risk (RR) of GI haemorrhage on Melox. to 0.84 (95% CI=0.60-1.17) and coxibs to 0.36 (95% CI=0.14-0.97) vs older nonspecific NSAIDs .<br>→ Channelling towards high risk GI patients occurred in the prescribing newer NSAIDs.<br>→ After correction for channelling bias, coxibs, but not Melox. was associated with a sign. lower risk of GI haemorhage than older nonspec NSAIDs. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | Kowalski et al., J Allergy Clin Immunol. 2003 | Preclinical study. | To assess generation of 15-HPETE and other eicosanoids by peripheral blood leukocytes (PBLs) from Aspirin-sensitive and Aspirin-tolerant asthmatic patients and modulation of 15-HPETE generation by a $PGE_1$ analogue (Misoprostol). | 24 Aspirin-sensitive patients with asthma-rhinosinusistis and 18 Aspirin-tolerant asthmatic patients. | - | Celecoxib | Naproxen, Indometh-acin. | • Unstimulated PBLs from both pat. groups generated similar amounts of $PGE_2$, $LTC_4$ and 15-HPETE, but lipoxin $A_4$ release was sign. less in Aspirin-s. compared with Aspirin-t. patients ($p<0.05$).<br>• Cell incubation with Aspirin: Dose dependent increase in 15-HPETE generation only in Aspirin-s. patients.<br>• Naproxen stimulated 15-HPETE generation in Aspirin-s. patients.<br>• Indomethacin or Celecoxib did not affect 15-HPETE release.<br>• Misoprostol inhibited Aspirin induced 15-HPETE release, but enhanced 15-HPETE generation by Aspirin in leukocytes from Aspirin-t. pat.<br>• In both groups Aspirin induced a dose-dependent production of lipoxin A4, after preincubation with Misopr.<br>→ PBLs might be specifically triggered by Aspirin to generate 15-HPETE.<br>→ 15-HPETE metabolism is regulated differently in Aspirin-s. and Aspirin-t. pat. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 19 | Langberg et al., J Physiol. 2003 | Randomized, single-blind, controlled clinical study.<br>30 min. of intermittent, isometric, plantarflexion with both calf muscles either without (n=6, control) or with PG fomation blockade. Either with Celecoxib or Indomethacin and Aspirin.<br>Mechanical loading is known to increase connective tissue blood flow of human tendons and to cause local release of vasodilatory substances. | To investigate the importance of PGs formed by COX-1 and –2 for exercise-related increase in blood flow in connective tissue. | 24 healthy individuals aged 23-31 years, all non-smokers. | - | Celecoxib 100mg bid for 3 days pre-experiment (n=10). | Indometh-acin 100mg/d for 12h and 1h pre-experiment and Aspirin 500mg/d for 3 days pre-experiment (n=8), or Placebo (n=6). | • Control group:<br>Interstitial $PGE_2$↑ from 0.8±0.2 (rest) to 1.4±0.5ng/ml (exercise), $p<0.05$.<br>• Unspec. COX inhibition: Complete inh. of tissue $PGE_2$ at rest and during exercise.<br>• COX-2 spec. inhibition: No inhibition of tissue $PGE_2$ at rest and totally inhibition of exercise induced increase.<br>• Blood flow (BF) in all groups similar, $p>0.05$.<br>• Increase in BF with exercise: 35% reduction with COX-2 blockade and 43% with unspec. COX inh. compared to control, $p<0.05$.<br>→ COX-2 responsible for exercise-induced increase in PG synthesis.<br>→ Increase in tissue PG important for BF in peritendinous connective tissue during physical loading *in vivo*. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | Rahme et al., Gastro-enterology. 2003 | A nested case-control study using data from government insurance database. | To examine the effect of the COX-2 inhibitors Rofecoxib and Celecoxib, the NSAIDs, Aspirin and Acetaminophen on colorectal neoplasia (CRN) (colorectal cancer (CRC), colorectal adenoma (CRA), or both), by determining the effect of drug exposure for at least 3 months on the occurence or recurrence of CRN. | 909 patients aged 65 years or older (730 colorectal adenoma, 179 colorectal cancer), who underwent a diagnostic test or procedure for CRN and a control group of 2568 patients, found to be free of CRN. | January – June 2001. | Celecoxib, Rofecoxib. | Aspirin, Acetamino-phen. | • Pat. more likely to have CRA were those diagnosed CRA or CRC in the previous 1-3 years and those with rectum haemorrhage, or unspec. anemia in the prior month.<br>• Rofecoxib (0.67, 0.47-0.98) and NSAIDs (0.41, 0.21-0.83) (odds ratio, 95% CI): CRA risk↓<br>• Rofe., Cele. and NSAIDs: protective against both neoplasias (0.64, 0.54-0.91; 0.73, 0.54-0.99 and 0.26-0.86, respectively).<br>→ Rofe., Cele. and NSAIDs seem to protect against development of CRN. |
| 21 | Karst et al., Neurosurgery. 2003 *in part by Pharmacia (Erlangen)* | A randomized, double-blind, placebo-controlled study. | To assess the efficacy of perioperative administration of Celecoxib in reducing pain and opioid requirements after single-level lumbar microdiscectomy. | 34 patients (mean age 44,26 years; SD 13,09 yr). | For 72h, starting the evening before surgery. | 200mg bid | Placebo | 14 pat. received 20mg – 80mg Dexamethasone i.v. during sugery, becaue of visible signs of compression of the affected nerve root.<br>→ Cele. has no sign. effect on postoperative pain scores and patient-controlled analgesia use. Piritamide requirements compared to Placebo.<br>→ Intraoperative use of Dexam. sign. decreased postoperative Piritamide consumption.<br>→ Pain scores on movement 24h after surgery sign. lower in Dexam. subgroup (p=0.003). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | Lee et al., Aliment Pharmacol Ther. 2003 | Medical records were reviewed from patients who had previously participated in a randomized study. | To evaluate the economic impact of Celecoxib vs. Diclofenac plus Omeprazole therapy for treatment of arthritis in chinese pat. with a high risk of bleeding, from perspective of a public health organisation in Hong Kong. | 286 arthritic patients with a history of bleeding ulcers. | 6 months. | Celecoxib 200mg bid (n=143) | Diclofenac (extended-release) 75mg bid + Omeprazole 20mg (n=143) | • Average total direct cost per patient and also median direct medical cost for routine management: Sign. ↓ (11%) in Cele.-group compared to Diclo. + Ome. (p=0.0001).<br>• Patients experiencing recurrend bleeding: In Cele.-group sign.↑ median cost of management of bleeding than in Diclo. + Ome. group (p=0.036). |
| 23 | Altorki et al., J Clin Oncol. 2003 | Clinical phase II study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). Endpoints were toxicity, response rates and measurement of intratumoral levels of $PGE_2$. | Hypothesis: Inhibiting COX-2 activity might enhance the response to cytotoxic agents through a number of mechanisms, incl. induction of apoptosis and inhibition of tumor-related angiogenesis. | 29 patients with histological confirmed stages IB to IIIA of NSCLC, median age 63, age range 40-79. | March 2000 – March 2002. | Pre-operatively: Paclitaxel + Carboplatin + Celecoxib 400mg bid (n=17) | Pre-operatively: Paclitaxel + Carboplatin (control group, n=13) | • $PGE_2$ levels in primary tumors and adjacent lung tissue were compared: Addition of Cele. normalized the increase in $PGE_2$ levels detected in primary tumors, after treatm. with Paclitaxel + Carboplatin alone.<br>• Overall clin. response rate to preoperative Cele. therapy was 65%.<br>→ COX-2 inhibitors may enhance response to preoperative Paclitaxel + Carboplatin in patients with NSCLC. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | Schaefer et al., Am J Health Syst Pharm. 2003 | A prospective, open-labeled, randomized, cross-over study. | To examine potential interactions of Celecoxib or Rofecoxib with Warfarin, by measuring the international normalized ratio (INR) at baselin, week 1, 2 and 3. | 16 male patients, aged 68±8 years on stable Warfarin therapy, with an INR goal of 2-3 or 2.5-3.5. The majority had a history of treated hypertension, atrial fibrilation and OA. | Each treatment period 3 weeks, with 1 week washout between. | Celecoxib 200mg/d | Rofecoxib 25mg/d | • INR with Celecoxib: 13, 6 and 5% at week 1,2 and 3. • INR with Rofecoxib: 5, 9 and 5% at week 1,2 and 3. → Sign. changes at week 1 for Cele. and week 2 for Rofe. → Of the 12 subjects who had clinical sign. change ≥15% in INR, 4 showed this change for both agents. • AE similar for each COX-2 inhibitor, bur rate of edema requiring medical intervention was higher with Rofecoxib. |
| 27 | DiGiovanni et al., J Bone Joint Surg Am. 2003 | Randomized controlled clinical study. | Testing the hypothesis that patients with chronic plantar fasciitis, who are managed with the structure-specific plantar fascia-stretching program for 8 weeks have a better functional outcome than do patients managed with a standard Achilles tendon-stretching protocol. | 101 patients (mean age 46±7,5 years) with chronic heel pain (proximal plantar fasciitis) for a duration of at least 10 months. 82 patients returned to follow-up evaluation. | January 1, 2001 – June 1, 2001. | Celecoxib | - | All pat. received prefabricated soft insoles and 3 week-course of Celecoxib. → Non-weight-bearing stretching exercise is superior to the standard program of weight-bearing Achilles tendon-stretching exercises. → Alternative option to the present care standard in non-operative treatment of chronic disabling plantar heel pain. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 | Maetzel et al., Arthritis Rheum. 2003 | Cost effectiveness analysis base on a 5-year Markov model. Probability estimates derive from CLASS and VIGOR data and systematic search of medical literature, utility estimates from 60 randomly selected members of the general public, cost estimates from Canadian provincial databases. | To evaluate the cost effectiveness of the COX-2 selective NSAID Rofecoxib compared with Naproxen and the COX-2 NSAID Celecoxib with Ibuprofen and Diclofenac. | Patients with OA or RA, who do not require low-dose aspirin. | - | - | - | Cost effectiveness ratios were calculated for pat. at average risk of upper GI events and for high-risk pat. with prior history of upper GI event.<br>• Both Celecoxib and Rofecoxib are economically attractive in high risk and elderly patients.<br>• Cele. and Rofe. are not attractive in patients at average risk.<br>• Co-prescription of proton pump inhibitors with COX-2 NSAID is not economically attractive for patients at high risk. |
| 31 | Recart et al., Anesth Analg. 2003 | Prospective, double-blind, placebo-controlled study. | To compare oral Celecoxib 200mg to Celecoxib 400mg administered for premedication of outpatients undergoing minor ear-nose-throat surgery with standardized general anesthetik. | 93 healthy outpatients. | Drug adminis-tration 30-45 minutes before surgery. | Celecoxib 200mg (n=30)<br>Celecoxib 400mg (n=33) | Placebo (n=30) | During post-operative (PO) period, pain scores (0-10), recovery times, need for rescue analgetics, quality of recovery (0-100) and side effects were recorded.<br>• 400mg sign. more effective than 200mg and Placebo in:<br>- PO pain reduction<br>- PO Fentanyl requirement<br>• 400mg sign. reduc. of:<br>- 38% of patients with severe pain (vs 30% with 200mg and vs 6% with Placebo)<br>- Median dose no. of oral analg. med. after discharge<br>• No diff. in recovery times.<br>→ Oral premed. with 400mg Cele. was more effective than 200mg in reducing severe PO pain. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 | Landsberg et al., Intern Med J. 2003 | Pharmacists reviewed the history patients admitted to the Princess Alexandra Hospital in Australia. | To determine (I) the relationship between prescriptions for COX-2 inhibitors and objective evidence of inflammatory arthritis, (II) prior experience with Paracetamol and/or conventional NSAIDs, and (III) contraindications to the use of NSAIDs. | 70 consecutive patients admitted on COX-2 inhibitors. | May – July 2001. | Celecoxib 400mg/d (n=29), 200mg/d (n=20), 100mg/d (n=3). | Rofecoxib 50mg/d (n=2), 25mg/d (n=7), 12,5mg/d (n=9). | • 16% had signs and symptoms of inflammatory arthropathy + met Pahrmaceutical Benefit Schedule for COX-2 inh.<br>• 84% had chronic OA, degenerative spinal disease, injury or malignancy, without overt active inflammation.<br>• 20% had trialled regular Paracetamol prior to using any NSAID treatment.<br>• 73% previously used NSAIDs.<br>• 16% reported previous adverse GI effects from NSAIDs.<br>• 49% caution or contraindication applied to any form of NSAID on the basis of renal impairment ($CL_{crea}$< 50mL/min), or cardiac failure.<br>•21% had demonstrable worsening of renal function after COX-2 commencement.<br>• 31% considered the drug as effective.<br>→ COX-2 inh. are frequently used first line for OA in the absence of overt inflammation, without prior adequate trial of Paracetamol and disregarding for cautions and contraindications of these agents. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 36 | Gyllfors et al., J Allergy Clin Immunol. 2003 | 1. Double-blind, randomized, 2-period, cross-over, oral challenge with increasing doses Celecoxib (10, 30, or 100mg in suspension) and placebo.<br>2. Open labeled challenge with two doses 200mg Cele. two hours apart. | To investigate wether 33 subjects with typical history of aspirin-intolerant asthma (AIA) tolerate Celecoxib.<br>All subjects displayed aspirin sensitivity in oral or inhalation challenge tests. | 33 subjects with stable, but clincally well documented AIA, from University Hospitals in Stockholm (n=12), Krakow (n=11), and Nashville (n=10).<br>Subjects with sulfonamide allergy were excluded. | 3 (2 days first session) study days with 7±2 days apart. | Celecoxib 10, 30, or 100mg and thereafter Celecoxib 2x200mg | Placebo | • Lung function:<br>In both sessions no sign. bronchoconstrictor responses.<br>• Clinical symptoms:<br>No changes in nasal sympt. and extrapulmonary sympt. during double-blind session.<br>• Urinary excretion of $LTE_4$ (sensitive biochem. marker of aspirin intolerance):<br>No change in $LTE_4$ levels during both seesions.<br>→ Group of AIA subjects tolerated acute challenge with Celecoxib<br>→ Intolerance reaction in AIA is due to COX-1 inhibition. |
| 38 | Ahlbach et al., Med Klin (Munich). 2003 | A single-blind, placebo-controlled trial. | To assess the tolerability of oral Celecoxib in a group of NSAID-sensitive patients by skin prick, scratch and patch tests. | 77 patients (53 female, age 31-80 years) with a history of AE to NSAIDs. | - | Max. single dose 200mg, cumulative dose 350mg/d. | Placebo. | • History of:<br>Urticaria = 21 pat.<br>Asthma = 25<br>Urticaria + Asthma = 18<br>Anaphylactoid shock = 13<br>ASS triggered symptoms = 38<br>In 46 cases several NSAIDs of diff. chemical groups caused symptoms.<br>• Oral Cele. challenge was tolerated by all 77 patients without adverse effects.<br>→ Cele. does not have cross-intolerance to NSAIDs.<br>→ Cele. is a safe alternative in subjects with previous adverse reactions to NSAIDs. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 39 | Watcha et al., Anesth Analg. 2003 | Randomized, double-blind, Placebo-controlled study. | To compare the analgesic effect of Rofecoxib and Celecoxib with Acetaminophen when administered before outpatient otolaryngologic surgery. | 240 healthy subjects devided into 4 groups. | First oral dose 30-45 min. before surgery. | Celecoxib 200mg (group 3), Rofecoxib 50mg (group 4). | Placebo =500mg Vit. C (group 1), or Acetamino-phen 2g (group 2). | • Reduction postop. pain: Cele. + Rofe. more effective than Placebo. • Patient satisfaction: Improved in all 3 treatment groups compared to Placebo, but higher with Cele. and Rofe. comp. with Acetmainophen. → Oral Rofecoxib 50mg is more cost effective for reducing postoperative pain and improving patients satisfaction than Celecoxib 200mg or Acetaminophen 2g. |
| 41 | Hawel et al, Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 | Randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, clinical trial in 4 rehabilitation centers in Austria. | To assess directly the relative therapeutic efficacy of isolated active enantiomer of Ibuprofen, named Dexibuprofen (S(+)-Ibuprofen) in a special cristal form, and Celecoxib in adults with OA of the hip and to assess the hypothesis, that the tolerability/safety profile of Dexibuprofen is comparable to Celecoxib. | 148 patients | January 2001 – February 2002. | Celecoxib 100 bid (n=74). | Dexibu-profen 400 bid (n=74). | • Improvement in WOMAC OA index after 15 days of therapy: • Dexibu. not inferior to Cele. (95% CI=0,5129 – 0,4409). Overall incidence of AE: 12,16% with Dexibu. and 13,51% with Cele. • Patients suffering from GI disorders: 8,1% on Dexibu. and 9,5% on Cele. → Dexibu. has at least equal efficacy and a comparable safety/tolerability profile as Cele. in adult pat. suffering from OA of the hip. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 44 | Bertin et al., J Int Med Res. 2003 *Pfizer/ Phamracia* | A randomized, double-blind study. | To compare the analgesic efficacy and safety of Celecoxib with Naproxen, in patients with acute shoulder pain. | 202 adult patients with shoulder pain, onset within the previous 14 days and shoulder pain ≥40mm on a 100mm VAS. | 14 days | 400mg/d (n=99). | Naproxen 1000mg/d (n=103). | • Change in max. pain on day 14 compared with baseline: No sign. difference between Celecoxib and Naproxen. • Pain and functional assessment: Similarity betw. the 2 drugs, with a trend in favour of Cele. • Incidence of AE: Similar in both groups. Fewer patients with Cele. (n=7) expericened epigastric pain than with Napr. (n=14). → Cele. as effective as Napr. in the treatment of acute shouler pain. |
| 45 | Mamdani et al., Arch Intern Med. 2003 | Population-based, retrospective cohort study using administrative health care data from Ontario, Canada. | To compare the incidence of hospitalization for acute myocardial infarction (AMI) among NSAID-naive elderly subjects dispensed Celecoxib, Rofecoxib, Naproxen, or non-Naproxen-NSAIDs, using multivariate Cox proportional hazards model. | 66964 subjects in the NSAID-naive cohort and 100.000 controls randomly selected as control cohort not exposed to NSAIDs. | April 1, 1998 – Match 31, 2001 | Celecoxib (n=15271), Rofecoxib (n=12156). | Naproxen (n=5669), non-Naproxen-NSAIDs (n=33868). | • Relative to control subjects : No sign . diff. in AMI risk for new users of Cele. (aRR, 0.9; 95% CI, 0.8-1.4), Naproxen (aRR, 1.0; 95% CI, 0.6-1.7), or Non-Naproxen-NSAIDs (aRR, 1.2; 95% CI, 0.9-1.4). → No increase in short-term risk for AMI with Cele. or Rofe. as comonly used. → Findings do not support short-term reduced risk of AMI with Naproxen. |
| 46 | Palmer et al., Am J Hypertens. 2003 | Multicenter (US + Puerto Rico), randomized, double-blind, active comparator- and Placebo-controled, parallel-group study. | To evaluate the effects of Nabumetone, Celecoxib, Ibuprofen and Placebo on BP control in hypertensive patients stabilized on an ACE inhibitor. | 385 patients with stable primary hypertension of at least 3 months, on ACE inhibitor therapy. | 4 weeks. | Celecoxib 200mg bid. | Nabumetone 1g bid, Ibuprofen 800mg bid, or Placebo. | • Increase in systolic and diastolic BP: Sign. greater with Ibu. compared with Placebo, but not to Nabumetone or Cele. • Systolic BP increase of clinical concern: Sign. higher proportion of pat. ($p<0.001$) for Ibu. (16.7%), but not for Nabum. (5.5%) or Cele. (4.6%) compared to Placebo. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 47 | Chen et al., Clin Cancer Res. 2003 | Preclinical study. Tumor IL-8 mRNA expression, intratumor microvessel counts and tumor-infiltrating macrophage density were measured and correlated with patient's outcome. | To evaluate the interaction between tumor infiltrating macrophages and cancer cells and its effect on the expression of a potent angiogenic factor, IL-8, tumor angiogenesis, and patient outcome in non-small cell lung cancer (NSCLC). | 35 NSCLC surgical speciems from patients. | - | Celecoxib | Pentoxi-fylline, Aspirin, Indometh-acin, Dexa-methasone, specific NF-κB-inhibitor. | Investigation of the interaction betw. macrophages and 6 diff. human cancer cell (LCC) lines and its effects on IL-8 mRNA expression. IL-8 mRNA expr. In LCCs and macrophages are measured separately after coculture in presence or absence of 6 anti-inflammatory agents.<br>→ Interaction between infiltrating macrophages and cancer cells up-regulates IL-8 mRNA expression, especially in the cancer cells.<br>→ Anti-inflammatory agents can suppress the induction of IL-8 mRNA expression seen in LCCs after coculture with macrophages. This suppression is mediated, in part, through the NF-κB pathway. |
| 49 | Becker et al., Clin Ther. 2003 | Pooled data from 2 independent, multicenter, double-blind, randomized, controlled trials of OA pat. aged ≥ 65 years, with treated hypertension, receiving either Celecoxib 200mg or Rofecoxib 25mg. | To estimate the COX-2 inhibitor medication costs, in addition to the costs of drugs and physicians' fees, for BP destabilization and clin. sign. edema, with the use of Rofecoxib 25mg and Celecoxib 200mg in patients with OA and hypertension in a Medicare Choice population (aged ≥65 years). | Estimated 25630 patients of a Medicare Choice population have OA and hypertension (stages I-III), estimated 5126 of them use Celecoxib or Rofecoxib. | 6 weeks. | Celecoxib 200mg | Rofecoxib 25mg | With a constructed decision analysis model the costs of treating this population with either of 2 regimens were evaluated.<br>Cost/days of use $0.16 less with Celecoxib than with Rofecoxib.<br>→ Celecoxib therapy is less costly than Rofecoxib therapy among OA patients with hypertension aged ≥65 years. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | Thomson et al., Dig Dis Sci. 2003 *Granted by Procter and Gamble and Aventis* | Single-center report from a large, randomized, evaluator blinded study conducted at 7 sites in the US and Canada. | To evaluate the role of gastric mucosal and gastric juice cytokine concentrations in development of Biphosphonate damage to gastric mucosa. | Healthy female, postmenopausal volunteers. | 2 weeks | - | - | • Biphosphonates (BPs) damage gastric mucosa.<br>• After use of BPs endoscopy scores were sign. lower in *H.pylori*-pos. vs *H.-pylori*-neg. subjects.<br>→ $PGE_2$ conc. in gastric antral biopsies remained unchanged after *in vitro* biopsy incubation with Celecoxib. |
| 52 | Chenevard R et al., Circulation 2003 | Placebo controlled clinical study. | Determining the effects of COX-2 inhibitors on endothelial function in coronary artery disease. | 14 male patients, mean age, 66±3 years with severe coronary artery disease, undergoing stable background therapy with aspirin and statins. | 2 weeks | 200mg bid | Placebo | • Improvement of endothelium-dependent vasodilation with Cele. 3,3±0,4% vs Placebo 2,0±0,5% (p=0.026). Endothelium-derived vasodilation as assessed by Nitroglycerin remained unchanged.<br>• Cele. vs Placebo: High-sensitivity C-reactive protein↓ (1,3±0,4 vs 1,8±0,5mg/L; p=0.019), oxidized LDL↓ (43,6±2,4 vs 47,6±2,6U/L; p=0.028), PGs did not change.<br>→ Sel. COX-2 inhibition:<br>- improves endothelium-dependent vasodilation<br>- low-grade chronic inflammation↓<br>- oxidative stress↓ |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 54 | Salo et al., Acad Emerg Med. 2003 | Prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. | To compare the efficacies of Celecoxib and Ibuprofen for the treatment of acute pain. | 105 emergency department (ED) patients with no stat. diff. among the treatment groups in age, time from injury to medication, initial VAS score, percent lost to follow up, or treament with adjunctive therapy. | August 2000 – November 2001 | Celecoxib 200mg (n=34), or 400mg (n=32). | Ibuprofen 600mg (n=39) | Pain was rated on a 100mm (VAS) and a categorical intensity pain scale, before and 5h after receiving study medication.<br>• Power of the study to detect a change was low, 36%.<br>• No sign . difference among ED patients treated for acute pain, at 5h, with either medication.<br>→ Magnitude of pain relief of Celecoxib, coupled with the cost questions its use in immediate ED settings. |
| 55 | Moskowitz et al., Am J Ther. 2003 | Pooled data from 3 pivotal, randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week trials. | To evaluate the utility of the American Pain Society (APS) questionnaire in the assessment of OA pain and to determine the onset of action of Celecoxib in the treament of acute flare pain in patients with OA of the knee or hip. | 2 041 Patients with OA who exhibited a flare of disease activity after withdrawal of NSAID or analgesic therapy. | 12 weeks. | Celecoxib 200mg/d, or 400mg/d (n=1010). | Naproxen 1000mg/d (n=513), or Placebo (n=518). | • Cele. compared with Placebo:<br>- Sign. reduction of acute pain within the first 24h.<br>- Sign. pain reduction in the last 24h achieved on day 2.<br>• Cele. compared with Napr.: Similar efficacy of Cele. 200mg/d is continuous, and equivalent to Cele. 400mg/d and Naproxen.<br>→ APS questionnaire is a useful measure of pain and therapeutic response in OA.<br>→ Celecoxib seems to be an effective acute and chronic analgesic in OA. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 56 | Yokoro et al., Braz J Med Biol Res. 2003 | Preclinical study. Arthritis is induced by injection of *Mycobacterium butyricum*. Adrenal ectomized old rats were treated with Dexamethasone or Celecoxib. | To compare the intensity and frequency of arthiritis in old and juvenile rats and determine the role of endogenous glucocorticoids in hyperalgesia and edema in old arthritic rats. | 12 old (8-12 months) and 10 juvenile (2 months) female rats. Two groups of old rats: controls and bilateral adrenal ectomized (n=11). | 21 days | Celecoxib 3mg/kg/d. | Dexa-methasone 0.01 or 0.1 mg/kg/d. | • Dexamethasone abolished hyperalgesia response of adrenalectomy. → Suggestion: Specific participation of endogenous corticoids in pain modulation in old arthritic rats. • Slight and short-lived reduction of increased hyperalgesia frequency with Celecoxib. → COX-2 participation in early phase of arthritic pain. • Edema response was independent of the precense of adrenals in old animals and was not affected by Celecoxib. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 57 | Brenner et al., Clin Pharmacokinet. 2003 | Randomized, double-blind, crossover study under steady-state condition.<br>Samples were taken following the last morning dose. | To analyse the influence of age and CYP2C9 genotype on steady-state disposition of Diclofenac and Celecoxib. | 12 young (32±5yr, bodyweight 71 ±12kg) and 12 elderly (68±2yr, bodyweight 82 ±15kg) healthy, drug-free, nonsmoking subjects of both sex. | 15 days. Drug-free interval 3 weeks. | Celecoxib 200mg bid. | Diclofenac 75mg bid. | • Diclofenac:<br>**$AUC_τ$** larger in younger vs elderly (3,2±1,0 vs 2,4 ± 0,4 mg•h/L; p<0,05).<br>**Terminal $t_{1/2}$** similar (3,9±4,4 vs 3,5±3,3h). Possible account for difference: less complete absoption or higher body weight in the elderly.<br>• Celecoxib:<br>Young vs elderly almost ident.: **$AUC_τ$** (5,8±1,7 vs 5,6±2,3mg•h/L) and **$t_{1/2z}$** (11,8±8,7 vs 11,2±2,9h).<br>• **Plasma protein binding** of both NSAIDs was unaffected by age. The apparent **oral clearance** for unbound drugs was not different between the two goups.<br>• No association with **genotype** and **PK parameter** and no sign. correlation betw. **AUC values** of either drug.<br>→ No dosage reduction in the elderly up to 75 years is required. |
| 58 | Cancilleri et al., Clin Ter. 2003 | Prospective clinical study.<br>Each patient was evaluated before and after therapy by VAS scale. | To evaluate activity and tolerance of Celecoxib in outpatients' department practice. | 46 patients affected by pain of inflammatory or degenerative origin. None of them used NSAIDs before. | At least 3 months. | 200mg/d | - | • Cele. compared to traditional NSAIDs had simial efficacy in control of OA and RA pain (p<0.000), not for acute onset of pain.<br>• No different side-effects than those stated in the SmPC.<br>→ Cele. should be reserved for long-lasting treatments in pat. at risk for GI bleedings. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 60 | Harley et al., Clin Ther. 2003 *Pharmacia sponsored* | Retrospective, longitudinal claims analsysis using data from 19 large independent-practice-model managed care health plans in the US. | To determine the prevalence of cardiorenal risk factors in patients with OA or RA and acertain wether these risk factors are associated with precribing patterns of COX-2 inhibitors and other NSAIDs. | 77 552 patients. | October 1, 1999 – September 30, 2000. | Celecoxib (n= 6779 = 8.74%), or Rofecoxib (n=7189 = 9.27%). | Other NSAIDs (n=63584 = 81.99%). | • Patients receiving COX-2 inhibitors:<br>- Older than those receiving other NSAIDs<br>- Had more often a diagnosis of RA<br>• 42% of pat. had ≥ 1 cardiorenal risk factor and approximately 1/3 had hypertension.<br>• Cardiorenal risk factors were not related to physicians' prescribing of Cele. or Rofe.<br>• Presence of any cardiorenal risk factor was associated with increased use of COX-2 inhibitors compared with other NSAIDs, 12% for cerebrovascular disease ($p<0.001$) and 74% for chronic renal failure/nephritis ($p<0.025$).<br>• RA and advanced age were associated with use of Cele. rather than Rofe.<br>→ Prevalence of CR risk factors similar in pat. prescribed Cele. or Rofe. for arthritis. Pat. with those risk factors were more likely to receive COX-2 inhibitors than other NSAIDs. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 61 | Collantes-Estevez et al., Curr Med Res Opin. 2003 | Multicenter, open-labeled, observational study in primary care centers in Spain. | To investigate the effect of a switch from Celecoxib to Rofecoxib in pat. with OA, who in the option of their primary care physician might benefit and to quantify the extent of any such effect. Further to identify factors associated with a satisfactory response to Rofecoxib. | 2228 patients with mean age 66.37 years (SD 9.04) and mean duration of OA 7.44 (6.38) years. | September – November 2001. Mean interval betw. switch to Rofe. and follow-up interview 33 days. | Celecoxib 200mg/d (77% of pat. at baseline). | Rofecoxib 25mg/d (92% of pat. during study). | Therapeutic response to Rofe. substantialy and sign. superior to previous Cele. for management of OA-related pain and OA-related health status ($p<0.001$):<br>• 72% of pat. classified their response to Rofe. as 'good' or 'very good' (vs 6.6% with Cele.).<br>• 89.3% expressed satisfaction with Rofe. (vs 28.9% with Cele.)<br>• Pat. characteristics identified in multivariate analysis as predictive of a favourable response to Rofecoxib: Age, obesity, depression, diabetes and OA-related overall health status.<br>→ Rofe. 25mg/d is likely to be more effective in OA pat. who do not responde well to Cele. 200 mg/d. |
| 62 | Shapiro et al., Drug Saf. 2003 *Pfizer/ Pharmacia* | Pilot study at a Drug Safety Clinic, a multidisciplinary clinic in a large university-based teaching hospital that evaluates patients with complex histories suggestive of adverse drug reactions. | To evaluate cross reactivity between sulfonamide antimicrobials and Celecoxib in patients with histories of allergies to sulfonamide antimicrobials. | 28 immuno-competent patients with a history of sulfonamide antimicrobial allergy (26 female, mean age 60 years). | 2 days | Celecoxib 10mg, if no adverse reaction 100mg 1h later. | Sulfa-methoxazole / Tri-methoprim 400/80mg | • Skin prick test with Sulfamethoxazole: 4 of 28 were positive<br>• In vitro Sulfamethoxazole testing: 2 of 10 were positive<br>• All 28 tolerated Celecoxib.<br>→ Study supports hypothesis that the potential for cross reactivity between Celecoxib and sulfonamides is low. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 63 | Bianchi et al., Drugs. 2003 | Prospective, randomized, double-blind, intra-patient latin square design trial. | To compare the analgesic efficacy of 3 COX-2 inhibitors in 30 patients affected by symptomatic OA of the knee. Analgesic efficacy was tested with VAS score. | 30 outpatients affected by symptomatic OA of the knee fulfilling the Am. College of Rheumatology Criteria for a diagnosis of OA. | Each drug ad-ministered for 7 days. | Celecoxib 200mg | Nimesulide 100mg, or Rofecoxib 25mg. | Pat. reporting ‘good’ or ‘very good’ analgesic efficacy:<br>Nimesulide 53.4%<br>Celecoxib 46.7%<br>Rofecoxib 50%<br>→ Confirms previous data from RA patents; suggesting Nimesulide as an effective agent with rapid onset of its analgesic effect. |
| 64 | Moreno et al., Gac Sanit. 2003 | Retrospective analysis, obtaining the probability of different clinical results appearing, from published articles and incorporate assumptions.<br>A effectiveness unit was defined as a year of life gained after ingestion of Celecoxib or traditional NSAIDs. | To perform a cost-effectiveness analysis on the use of Celecoxib versus traditional NSAIDs in the treatment of OA. | - | 6 months | Celecoxib | NSAIDs | • Additional cost for each year of life gained through Cele. use is 8017€ compared to NSAIDs.<br>• Sensitivity analysis→ How these values are senesitive to changes in costs of NSAIDs / gastroprotective agents and inclusion of younger population groups.<br>→ Cele. can be considered as a cost effective option in treatm. of OA , because its use prevents deaths and increases survival rate. Additional costs are reasonable and moderate compared with that of NSAIDs.<br>→ Its efficacy increases in proportion to its use in younger pat. and probably in those at high risk for developing GI complications. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 66 | Hug et al., J Investig Allergol Clin Immunol. 2003 | Prospective study. | To evaluate and compare scratch-patch and patch tests prospectively with 23 frequently used drugs in persons exposed or not exposed to the drug in order to define a nonirritating concentration. | 61 healthy persons (28 female, 33 male, 23-84 years old) tested in a prospective way, devided in 2 groups.<br>73 patients from the author's outpatient clinic (Bern) (47 female, 26 male, 12-83 years old). | Scratch-patch tests after 24h and 48h. Patch tests after 48h and 78h. | Celecoxib up to 200mg/0.5 ml (40%), up to 100mg/0.5 ml (20%), and up to 100mg/0.5 gr pet (20%). | Rofecoxib up to 12.5mg/0.3 ml (4.2%). | Positive reaction in the non-exposed and non-allergic group was considered as irritant reaction. In the group of exposed individuals the majority of irritant reaction were 4 drugs: Cefuroxim, Aspirin, Propy-phenazone/Droferin-HCl and Celecoxib.<br>→ The study data show concentrations of 23 drugs suitable for scratch-patch and patch tests.<br>→ 14 of these preparations elicited a positive reaction in truly sensitized individuals, demonstrating the suitability to identify sensitized persons. |
| 67 | Martin-Garcia et al., J Investig Allergol Clin Immunol. 2003 | Single-blind, controlled oral provocation tests with different doses of Celecoxib on 3 different days until 200mg or intolerance was reached. Rechallenging 7 days later with Celecoxib 200mg, if no intolerance was observerd. | To demonstrate that Celecoxib does not cause asthmatic attacks in patients with Aspirin and/or other NSAID-induced asthma. | 33 persons (10 males, 23 females, 30-70 years old, mean age 55,45yr), who suffered from asthma induced by at least 2 different NSAIDs. | 4 days. | Doses up to Celecoxib 200mg. | - | • No sign. diff. between PEF (peak expiratory flowmeter) variations before and after the study ($p=0.371$).<br>• No sign. diff. between spirometric measurements before and after oral provocation ($p=0.225$).<br>→ Celecoxib 200mg was proven to be well tolerated in all 33 persons.<br>→ Cele. appears a suitable NSAID in Aspirin and/or other NSAID-induced asthma patients. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 70 | Wu et al., World J Gastroenterol. 2003 | Prospective, preclinical *in vitro* study. | To explore the potential carcinogenicity of bile from congenital choledochal cyst (CCC) patients and meachnism of carcinogenesis in CCC patients. | 20 CCC bile samples from 5 males and 15 females, aged 5 – 49 years. 10 normal control bile samples from 5 males and 5 females, aged 23 – 51 years. All patients without any NSAID, antibiotics or anti-tumor drugs. | Incubation with 1 % CCC bile for 24h. (Pretesting: 1% CCC bile have no cytotoxic influence on QBC939 cells) | 20µM Celecoxib to inhibit COX-2. | - | • CCC bile sign. promotes proliferation of QBC939 cells compared with normal bile (p=0.001) and neg. control (p=0.002). • CCC bile no sign. effects on apoptosis of QBC939 cells. → Celecoxib abolished proliferative effect of CCC bile. |
| 71 | You J.H.S. et al, Aliment Pharmacol Ther. 2002 *Pfizer/ Pharmacia* | Prospective cohort study, pooling data from 26 clinical trials. | To analyse the cost of Celecoxib and conventional NSAID regimens for treatment of OA and RA from the perspective of a public health organization in Hong Kong. | - | 6 months | Celecoxib 200-400mg daily. | NSAID alone, NSAID + H2-receptor-antagonist (H2-ant.), NSAID + Misoprostol, or NSAID + proton pump inhibitor (PPI). | Celecoxib: HK$ 1545 NSAID alone: HK$ 1610 NSAID + H2-ant.: HK$ 1404 NSAID + Miso.: HK$ 2213 NSAID + PPI: HK$2857 → Cele. appeared to be the least costly alternative in pat. with intermediate to high GI risk for treatment of OR and RA in Hong Kong. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 72 | You et al., Aliment Pharmacol Ther. 2002 | Multicenter, prospective, open-label trial. | To determine wether 1-year treatment with Celecoxib at up to twice the recommended and maximally effective dose for OA had any deleterious effects on OA progression by assessing radiographic changes in knee or hip joint morphology in patients with OA. | 2327 patients (796 with OA of the knee, 1531 with OA of the hip). 344 pat. had raiographics from before and after 12 months of Celecoxib treament. | 12 months. | 200mg/d – 400mg bid. | - | • No evidence of disease progression with long-term Cele. treatment (with exeption of sign. hip joint-space narrowing (p=0.029)).<br>• Hip joint-space narrowing was small (0.14 units/y; 95% CI, 0.08-0.20), was observed prior to Cele. exposure and was not dose related.<br>→ Study results are consistent with the hypothesis that long-term therapy with Cele. does not accelerate progression of OA of the knee or hip. |
| 74 | Lin et al., Oncology (Huntingt). 2002 | Retrospective study based on the hypothesis that hand-foot syndrome is an inflammatory phenomenon mediated by overexpression of COX-2. | To compare the incidences of hand-foot syndrome in patients with metastatic colorectal cancer who took Capecitabine with or without Celecoxib. | 67 patients with metastatic colorectal cancer who took Capecitabine. | - | Celecoxib + Capecit-abine (n=32). | Capecitabine (n=35). | • Cele. seemed to attenuate Capecitabine-induced diarrhea.<br>• Capecitabine/ Celecoxib compared with Cape. alone: Tumor response↑, proportion of stable disease↑ (62,5% vs 22.8%, p=0.001) and median time to tumor progression↑ (6 vs 3 months, p=0.002). Despite the fact that patients on Capetabine/Celecoxib had less favourable disease characteristics (age, performance status, and prior chemotherapies).<br>→ Combining Capecitabine with Celecoxib in the treatment of colorectal cancer has strong clinical rationales. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 78 | Mamdani et al., CMAJ.2002 | The retrospective analysis uses Ontario Drug Benefit (ODB) claims data from patients aged ≥ 65 years to describe drug use and costs before and after listing of COX-2 inh.<br><br>Retrospective patient-level analysis by using ODB claims and OHIP (Ontario Health Insurance Plan) to identify previous GI examinations. | Findings and implications of the initial patterns of COX-2 inhibitors' use in elderly patients in Ontario. | Individuals aged ≥ 65 years<br><br>Cohort of patients aged ≥ 70 years. | 03.2000 – 11.2000<br><br>17.04.2000 – 17.07.2000 | Celecoxib or Rofecoxib<br><br>Celecoxib or Rofecoxib (n=37690). | NSAIDs, Diclofenac + Misoprostol<br><br>Other NSAIDs (n= 30 453), or Diclofenac + Misoprostol (n=20 893). | • COX-2 inh. + NSAIDs: Number of prescriptions increased 68% and costs 153% between 03.2000 and 11.2000.<br>• After time series analysis COX-2 inh. were responsible for this growth:<br>48% of presciptions and 66% of expenditures for NSAIDs.<br><br>• COX users have similar age distribution than NSAID users.<br>• 30% of COX-2 inh. and 20% of NSAID users had a claim for an upper GI diagnostic examination in the previous 5 years. |
| 79 | Theiler et al., Swiss Med Wkly. 2002<br>*MSD granted* | Multicenter, prospective, open labeled study. | Primary aim was to assess the effects of Rofecoxib on quality of life in elderly patients with painful OA flares of the hip or knee, who were not responsive to, or had adverse reactions to previous NSAID (including Celecoxib) therapy. In addition the switch pattern of NSAIDs in these patients was recorded. | 134 outpatients, mean age 69±8 years. | 3 weeks | Median dose Celecoxib 400mg/d prior to the study in 30 patients. | Rofecoxib 25mg/d | • Impact on quality of life = diff. in satisfaction between day 0 and 21:<br>Sign . improvement 16.2% ($p<0.0001$).<br>• Further endpoints:<br>Disease specific symptoms measured by the WOMAC questionnaire:<br>Pain↓ 29%, stiffness↓ 25%, functional aibility 24% (all $p<0.0001$).<br>→ Rofecoxib sign. improves quality of life in OA pat. either unresponsive to or presented with adverse reactions to previous NSAID therapy (including Celecoxib). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 80 | Garcia-Rodriguez et al, Allergy. 2002 | Single blind oral provocation tests. | To determine the tolerance of Celecoxib in patients suffering from urticaria/angioedema associated with NSAIDs. | 20 patients, aged 23 to 72 years (2 erlder than 65 years), suffering from NSAID hyper-sensitivity. | Increasing doses in 1h intervals. Last dose 7 days after onset of challenge procedure. | Increasing doses Celecoxib (50mg, 100mg, 200mg). | - | All patients tolerated all Cele. doses well.<br>→ Cele. did not cause urticaria/angioedema in people suffering from NSAID hypersensitivity. |
| 81 | Whelton et al., Am J Cardiol 2002 | Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double dummy controlled trial (US and Canada). | To evaluate the effects of Celecoxib and Rofecoxib on BP and edema. | Patients aged 65 years and older with OA, treated with fixed antihypertensive regimens. | 6 weeks | Celecoxib 200mg/d (n=549). | Rofecoxib 25mg/d (n=543). | • Increase in systolic BP (>20mmHg plus absolute value ≥140mmHg) at any time point: Rofe. 14.9% vs. Cele. 6.9% ($p<0.01$).<br>• Patients with ACE-inhibitors or β-blockers: Rofe. caused greatest increase in systolic BP.<br>• Patients with $Ca^{2+}$-channel-antagonists or diuretic mono-therapy: No sign. BP increases in both groups.<br>• New onset or worsening edema associated with weight gain: Rofe. 7.7% vs. Cele. 4.7% ($p<0.05$). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 83 | Cutts et al., Br J Clin Pharmacol. 2002 | Analysis based on a developed structured audit form (e.g. indication, patient demographics, risk facotrs, drug interaction) distributed to 72 interested general practicioners. | To describe a self-audit of the clinical use of COX-2 inhibitor therapy undertaken with rural general practicioners in Australia. | 1417 patients of whom 627 were taking COX-2 inhibitors. Age range 15 – 98 years. 36,8% of the patients were ≥ 70 years. | - | Celecoxib (n=569). | Rofecoxib (n=58). | • Most common indication OA.<br>• Risk factors were identified in 65,1% of NSAID-patients: Most common are advanced age, hypertension, previous peptic ulcer disease.<br>• Potential drug interaction were common.<br>→ Results show that COX-2 inhibitors are described for patients with multiple risk factors for an increased risk of adverse drug reactions. Limitation of the study include the reliance on self-reporting. |
| 84 | Stempak et al., Clin Pharmacol Ther. 2002 *supported by Pharmacia* | This pharmacokinetic study was conducted during a multicenter, open-labeled, phase 1-phase 2 pilot study to evaluate the safety and efficacy of Celecoxib administered at a dose of 250mg/m$^2$ orally twice daily in combination with either Vinblastin or Cyclosporin for treament of solid tumors. | To determine single-dose and steady-state pharmacokinetics of Celecoxib in pediatric patients. | Patients aged 21 years or younger with histologically or cytologically confirmed diagnosis of a solid tumor. | Over 12h and 1 week later. | 250mg/m$^2$ and 1 week later after twice daily dosing. | - | • $c_{max}$=1234 ± 528µg/L achived 3h after administration<br>• AUC=7709 ± 3176µg/L·h<br>• $t_{1/2}$=3.7h ± 1.1<br>• Apparent vol. of distribution 7.9 ± 7.8L/kg<br>• Oral clearance 1.4 ± 1.0L/h·kg<br>→ Sign. higher apparent oral clearance and longer $t_{1/2}$ ($p<0.05$) at steady state compared with single dose.<br>• Comparing the results to adults: Cele. was cleared twice as fast in children with an approximately half as long $t_{1/2}$.<br>→ Sign. differences between children and adults in Celecoxib disposition. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 85 | Calkin et al., J Clin Endocrinol Metab. 2002 | Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. | To investigate the effects of PGs on the acute potentiation by 17β-Estradiol of ACh-mediated vasodilation in the cutaneous vasculature, by assessing skin blood flow with Laser Doppler Velocimerty with direct current iontophoresis of ACh and Nitroprusside-Na before and after 6 weeks of treatment. | 32 healthy postmenopausal women with an average age of 62 ± 1.5 years and BMI 25.8 ± 1.9kg/$m^2$. | 6 weeks. | Celecoxib | Aspirin, Diclofenac, or Placebo. | Estrogenes influence CV function through direct and indirect effects and via genomic and nongenomic mechanisms.<br>Blood flux values before iontophoresis did not differ betw. treatm. groups, or after 17β-Estradiol administration.<br>• 17β-Estradiol administration:<br>- ACh response↑ after Aspirin, Diclo. and Placebo. This effect was completely abolished with Cele. ($p<0.05$).<br>- No effect on Nitroprusside-Na-mediated vasodilation after any treatment.<br>→ COX-2 pathway plays a specific role in rapid Estrogen-induced potentiation of cholinergic vasodilation in postmenopausal women. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 86 | Lu et al., Cancer Lett. 2002 | Preclinical study. | To determine wether Celecoxib inhibits the promotion phase of mammary tumorgenesis in rats fed a high fat diet rich in n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) that is known to induce COX-2 expression. | 60 female Sprague-Dawley rats. | 23 weeks | Celecoxib 1500ppm (n= 30). | - | • Celecoxib sign. decreased:<br>- final tumor incidence (63% Cele. vs 82.2% control; p<0.05)<br>- tumor multiplicity 0.9 ± 0.2 tumors/rat (vs 2.3 ± 0.3 incontrol group)<br>• Compared to Controls:<br>- At termination of experiment bodyweight in Cele. group sign. lower (330.6g ± 6.1 vs 401.5g ± 10.9)<br>- Fasting serum triglycerides and abdominal adipose tissue accumulation lower in Cele. group<br>→ Results show suppressed tumorgenesis induced by methylnitrosourea, may be due to the effects of Cele. on lipid metabolism as well as on COX-2. |
| 87 | Ray et al., Lancet. 2002 | Retrospective cohort study. | To compare risk of acute myocardial infarction (AMI) and fatal coronary heart disease in users of Rofecoxib, with risk in users of other frequently prescribed NSAIDs in the expanded Tennessee Medicaid programms, TennCare. | 202 916 Patients, aged 50-84 years, lived in the community and had no life-threatening non-cardiovascular illness. | Jan. 1, 1999 – June 30, 2001 | Rofecoxib (n=24 132). | Other NSAIDs (n=151728). | • High dose Rofecoxib users: 1.70 (95% CI, 0.98-2.95, p=0.058) times more likely to have coronary heart disease, among new users this rate increased to 1.93 (1.09-3.42; p=0.024).<br>• Users of Rofecoxib 25mg or less or other NSAIDs:<br>No evidence of raised risk of coronary heart disease. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 89 | Zhao SZ et al., Am J Manag Care. 2002 | Retrospective study using data from LifeLink™ Integrated Claims Solutions employer database. | To determine the costs of heart failure in hypertensive patients receiving Celecoxib, Rofecoxib and nonspecific NSAIDs in clinical practice. | 50 940 stable hypertensive patients without a history of heart failure and newly treated with Cele., Rofe., Ibu., Napr., or Diclo. between January 1, 1999 and September 30, 2000. | January 1, 1999 and September 30, 2000. | Celecoxib | Rofecoxib, Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac. | • 707 outpatients and 229 inpatients had heart failure.<br>• Rofe. compared with Cele. patients:<br>- 26% more likely to have an outpatient claim (RR=1.26; p=0.007) for heart failure<br>- 52% more likely to have an inpatient claim (RR=1.52; p=0.003) for heart failure<br>• Adjusted RR of heart failure claims was similar betw. Cele. and NSAIDs.<br>• Average 90-day cost of outpatient heart failure: $ 1275<br>• Average 90-day cost of inpatient heart failure: $ 6211 for hospitalization and follow-up<br>• Total heart failure-related incremental cost per patient per day of use was $ 0,15 for Rofe. and $ 0,04 for NSAIDs and Cele. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 90 | Zhao et al., Am J Manag Care. 2002 | Historical, observational cohort analysis, based on real life practice, with data obtained from a single observational data source, LifeLink database. | To determine the incremental cost of BP destabilization among patients with stable hypertension who newly initiate therapy with Celecoxib, Rofecoxib, or Ibuprofen, Diclofenac and Naproxen, based on incidence rates and costs of BP destabilization events. | Patients with stable hypertension who newly initiate therapy with one of the mentioned drugs. | January 1, 1999 – September 30, 2000 | Celecoxib | Rofecoxib, Ibuprofen, Diclofenac or Naproxen. | • Incidence rate BP destabilization for Celecoxib: 2.27 per 1000 pat.-days vs 2.66 for Rofe. ($p<0.001$) or non-specific NSAIDs ($p<0.001$).<br>• Higher cost of BP destabilization event per patient per day compared with Celecoxib: $0.18 for Rofe. and $0.17 for nonspecific NSAIDs.<br>• Difference in total costs between casses and controls within the first 90 days of the event: $459.<br>→ Costs of managing BP destabilization were sign. lower for Cele. compared with Rofe. and nonspecific NSAIDs. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 91 | Zhao et al., Am J Manag Care. 2002 *Pharmacia* | Retrospective cohort analyse from Life Link database. | To evaluate the baseline cardiovascular risk of hypertensive patienets newly starting COX-2 inhibitors or non-specific NSAIDs. | 55 396 prescriptions from patients, who newly started treatment with one of the drugs. Mean age: Cele. 68,2 yr, Rofe. 67,6 yr, Ibu. 61,8 yr, Napr. 62,4 yr, Diclo. 63,6 yr. | January 1, 1999 - Spetember 30, 2000. | Celecoxib (37,8%), or Rofecoxib (23,4%). | Ibuprofen (19,5%), Naproxen (16,0%), Diclofenac (3,4%). | • Factors differing sign. in the 2 drug classes: Age, gender, BP medication type, history of ischemic heart disease, heart failure, other forms of heart disease, cerebrovascular disease, recent use of corticoids, antico-agulants, appetit suppressants and antidepressants. • COX-2- inhibitor users: Sign. higher baseline history of current cardiovascular conditions (ischemic heart disease, heart failure, other forms of heart disease) and cerebrovascular diseases or disorders than non-specific NSAIDs users. • Higher baseline proportion of RA pat. among Coxib users. → Coxibs prescribed preferentially to pat. who were at increased risk of CV events compared with nonspecific NSAIDs. |
| 92 | Malmstrom et al., Clin Ther. 2002 *granted by Merck* | Single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study. | To confirm earlier findings that the overall analgesic efficacy of Rofecoxib 50mg was superior to Celecoxib 200mg and to extend the comparison to include Celecoxib 400mg. | 482 patients (mean age 22.1 years) who experienced moderate to severe pain after surgical extraction of at least 2 third molars. | 24h | Celecoxib 200mg (n=90), 400mg (n=151). | Rofecoxib 50mg (n=151), Ibuprofen 400mg (n=45), or Placebo. | Patietns recorded scores of pain intensity, pain relief, and global assessment at prespecified times throughout 24h after dosing. → Rofe. 50mg generally superior overall analgesic efficacy compared with Cele. 200mg and 400mg, including a sign. longer duration of analg. effect. The overall analgesic efficacy of Rofe. 50mg was similar to that of Ibu. 400mg, except for a sign. longer duration. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 94 | Mamdani et al., BMJ 2002 | Retrospective, population based, observational cohort study by linking administrative healthcare databases. Rate ratios of hospital admission for UGI haemorrhage is measured in each drug cohort. | To compare rates of UGI haemorrhage among elderly patients given COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs. | Subjects aged ≥66 years who started taking medication and live in Ontario, Canada. | April 17, 2000 – march 31, 2001. | Celecoxib (n=18908), Rofecoxib (n=14583). | NSAIDs (n=5391), Diclofenac + Misoprostol (n=5087), randomly selected control cohort not exposed to NSAIDs (n= 100.000). | • Increased short term risk of UGI haemorrhage for users of nonselective NSAIDs (adjusted rate ratio 4,0), Diclo. + Misoprostol (3,0), Rofe. (1,9), but not for Celecoxib (1,0).<br>• Relative to Cele., sign. higher risks of UGI haemorrhage were observed in any comparator cohort. Relative to Rofecoxib, NSAID users were at a sign. higher risk.<br>→ Lower short term risk of UGI haemorrhage for COX-2 inhibitors compared with non-selective NSAIDs. |
| 98 | Dilger K et al., J Clin Pharmacol. 2002 | Randomized, double-blind, crossover trial. | To assess the claimed advantages in terms of drug safety testing effects on BP, RAAS, renal function and urinary eicosanoid excretion. | 12 healthy elderly and 12 healthy younger subjects in 2 groups. | 2 weeks | Celecoxib 200mg bid. | Diclofenac 75mg bid. | • In both population no sign. drug effects on RAAS, $CL_{inulin}$, GFR and urinary marker proteins.<br>• In the elderly mean arteriell BP↑ 2,8mmHg with Cele., 4,1mmHg with Diclo. compared to the younger (-1,3 and 0,4).<br>• Diclo. reduced excretion of all prostanoids, Cele. did not affect $TxB_2$ production and its metabolites.<br>→ Both agents in therapeutic doses are not associated with sign. changes in BP and renal function in healthy young and elderly subjects. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 99 | Wilner et al., J Clin Pharmacol. 2002 | Randomized, double-blind, placebo-controlled study.<br>For 4 days either Cele. or Placebo. On day 5 a single dose Aspirin 325mg and either Cele. or Placebo. | To evaluate wether Celecoxib alteres the effects of concomitant Aspirin on platelet function. | 16 healthy volunteers. | 5 days. | 400mg/d | Placebo | Measurements at baseline and 2h and 8h post dose on day 5.<br>• Thromboxane inhibition:<br>No sign. difference (Placebo 99.4%, Cele. 99.0%; p=0.555)<br>• Effect of Aspirin on platelet aggregation response to ADP, collagen and arachidonic acid:<br>No sign. difference<br>→ Celecoxib does not alter the effects of Aspirin on platelet function. |
| 101 | Ekman et al., Am J Orthop. 2002<br>*Pfizer/ Pharmacia* | A multicenter, randomized, controlled, double-blind, parallel-group, trial. | To compare the efficacy and tolerability of Celecoxib with those of a conventional NSAID and Placebo in the treatment of ankle sprain. | 445 patients, who had experienced grade 1 or 2 ankle sprains within 48h and had moderate to severe ankle pain. | 10 days. | Celecoxib 400mg/d | Ibuprofen 2400mg/d, or Placebo. | • Cele. vs Placebo (in ankle injury):<br>Sign. improvement with 67% vs 55% at day 4 ($p<0.05$).<br>• Ankle Pain Visual Analog Scale:<br>- Similar efficacy of Cele. and Ibu. in treatment of ankle sprain, at days 4 and 8, compared with Placebo.<br>- Sign. pain reduction with Cele. and Ibu. ($p<0.05$)<br>• Recover and return to function.<br>Earlier with Cele. (after 5 days) than with either Ibu. (6 days) or Placebo (8 days). Cele. and Placebo differed sign.<br>→ Cele. with platelet-function-sparing properties may be useful as a multimodal adjuvant in ankle sprain treatm. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 102 | Woessner et al., Arthritis Rheum. 2002 *unrestricted research grant from Searl* | Randomized, double-lind, placebo-controlled oral challenges with Celecoxib at the General Clinical Reasearch Center. The day after sensitivity to ASA was proven with single-blinded ASA challenges. | To determine wether Celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, cross-reacts in patients with Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) with asthma. | 60 AERS patients with asthma. | 48 hours | Celecoxib 100mg and 200mg. | Placebo | • Celecoxib challenges: None received any symptoms, changes in nasal examination, or declines in forced expiratory volume in 1 second. • ASA challenges: All 60 pat. had oculo-nasal and/or asthmatic reactions, with a mean provoking dose ASA 69mg. → Cross reaction between ASA and Celecoxib does not occur in patients with AERD. → COX-1 inhibition is a critical initiaiting event in the precipitation of respiratory reactions in AERD patients. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 104 | Kleinhans et al., Contact Dermatitis. 2002 | Allergy tests with homogenized Celecoxib. | To evaluate the tolerability of Celecoxib in NSAID-sensitive patients. | 14 consecutive pat. (6 male, 8 female, age 18-72) | - | Celecoxib homo-genized as 5% and 10% solution in petrolatum. | - | • 8 of the first 10 patients: Erythematous reactions on patch testing.<br>• 9 patients with no history of NSAID intolerance: Erythematous reactions on patch testing.<br>• Patch test with 10% and 5% concetrations: No reaction in any patients |
| | | Above mentioned tests followed by single-blind, placebo-controlled oral provocation, that wasconsidered positive when typical clinical symptoms are developed within 6h after ingestion. | | | | Celecoxib 50,100 and 200mg every 3h. Cumulative dose 350mg after 6 h. | Placebo | • Oral provocation with Cele.: Tolerated without any AE by all individuals.<br><br>→ Patch test with high conc. cause irritant reactions and do not correlate with oral provocation test.<br>→ Celecoxib seems to be a valuable alternative drug in NSAID-sensitive patients. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 109 | Schwartz JI et al., Clin Pharmacol Ther. 2002 *Merck* | Randomized, double-blind, placebo-controlled, double-dummy, parallel-group study. | To compare directly the renal effects of two COX-2 inhibitors, Rofecoxib and Celecoxib with Naproxen and Placebo. | 67 healthy elderly subjects receiving a normal-salt diet (200mEq). | 28 days | Celecoxib 200mg bid (n=17), Rofecoxib 25mg/d (n=17). | Naproxen 500mg bid (n=17), Placebo (n=16). | • Effects of Cele., Rofe. and Naproxen on:<br>- *Urinary $Na^+$ excretion:*<br>↓ sign. from baseline, -27,1, -39,5 and -40,6 mEq/d.<br>- *mean systolic BP:*<br>↑ 3,4,mmHg 4,3mmHg and 3,1mmHg respectively vs –1,3mmHg for Placebo.<br>- *$CL_{crea}$:*<br>Sign. mean ↓ of 8,8mL/min only in Placebo.<br>- *Body weight:*<br>None, no edema occured.<br>-*Urinary $K^+$ excretion:*<br>Non-significant.<br>-*Serum electrolytes:*<br>↑ relative to Placebo sign. only for Naproxen.<br>-*Safety and tolerability:*<br>All treatments were generally well tolerated, 29,9% had at least one clinical AE (6 with Rofe., 5 with Cele., 4 with Napr. and 5 with Placebo).<br>→ The substances did not differ meaningfully from each other in their effects on parameters of renal function. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 111 | Bianchi et al., Int J Clin Pract Suppl. 2002 | Two preclinical studies with i.p. drug administration at $ED_{50}$ dose. | To evaluate the anti-hyperalgesic effects of Nimesulide, Diclofenac, Celecoxib and Rofecoxib, which are wildey used to treat inflammatory pain. | Male Sprangue-Dawley CD rats in the animal studies. | - | Celecoxib 12,7mg/kg | Nimesulide 2,9mg/kg, Diclofenac 3,0mg/kg, Rofecoxib 3,0mg/kg. | Study 1:<br>• Inhibition of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in the tail:<br>- Completely with Nimesulide.<br>- Partly reduction of hyperalgesia with Diclo. or Cele.<br>- Rofe. was ineffective.<br>Study 2:<br>• Reduction of mechanical hindpaw hyperalgesia induced by intraplantar injection of Frend's complete adjuvant: Nime. and Diclo. were sign. more effective than Cele. and Rofe. |
| | | Randomized, double-blind, within-patient, latin square design trial in humans. | | 12 (8 female) Patients aged 18-70 years (mean age 62,4 yr), with RA. | Single oral dose. | Celecoxib 200mg | Nimesulide 100mg, Diclofenac 50mg, Rofecoxib 25mg. | Study in humans:<br>- All drugs reduced inflammatory hyperalgesia.<br>- Only Nime. was effective 15min. after treatment.<br>- Nime. sign. more effective than Rofe.<br>→ All data demonstrate that NSAIDs may show diff. anti-hyperalgesic properties. Nimesulide seems particularly effective and fast acting. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 112 | Voris et al., Pharmaco-therapy. 2002 | Prospective patient interviews at the Veterans Affairs Medical Center, South Carolina.<br>The patients took one of the drugs each week. | To determine wether prescribing a NSAID starter pack for chronic musculoskeletal pain expedites the process of finding an appropriate drug for a given patient. | 64 patients with chronic musculoskeletal pain. 42% of those were interviewed and their data evaluated. | March – June 2001 | - | Starter pack inculded 1-week supplies of one of the NSAIDs: Ibuprofen, Salsalate, Etodolac, Naproxen, Sulindac, Piroxicam. | • Drugs prescribed after completing the starter pack: Salsalate 25.9%, Piroxicam 22.2%, Ibuprofen 14.8%, Etodolac 14.8%, Naproxen 11.1%, Celecoxib 7.4% and an Opiate 3.7%.<br>→ The NSAID starter pack appears to be a successful method for quickly and easily finding an NSAID that is effective and tolerated. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 113 | Mastbergen et al., Rheumatology (Oxford). 2002 *Pharmacia granted* | Preclinical *in vitro* study.<br>Cartilage tissue alone, + peripheral blood mononuclear cells (PBMC), or + IL1β + TNFα cultured for 7 days.<br>Effects of cartilage tunrover were measured. | To evaluate the *in vitro* effect of Celecoxib on cartilage matrix turnover under normal and inflammatory conditions. | Healthy human articular cartilage tissue obtained post mortem within 24h from 14 subjects (6 females) aged 67±3 years. | 7 days | Celecoxib 0.01 - 10µM | - | • Cele. on healthy cartilage: No sign. influence.<br>• + PBMC :<br>Cartilage proteoglycan synthesis↓<br>• + PBMC + Cele. (-10µM): No recovery of Cartilage proteoglycan synthesis.<br>• + IL1β + TNFα:<br>- Cartilage proteoglycan synthesis↓ ≈ 75% ($p \leq 0.022$) + Cele. → reverse inhibition sign., not completely (at 10µM 46% inhibition remained)<br>- Cartilage proteoglycan synthesis↓ + proteoglycan retention↓ + glycos-aminoglycans↓ → lower glycos-aminoglycans content of cartilage + Cele.→ dose dependent normalization of glycos-aminoglycans, sign. at 10µM<br>- $PGE_2$-levels↑ sign. + Cele. → $PGE_2$-levels↓ sign.<br>→ Inflammation induced AE on cartilage are COX-2 mediated.<br>→ Cele. has cartilage-protective properties (restore cartilage matrix integrity under inflammatory conditions). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 115 | Ward et al., Arthritis Rheum. 2002 *Bartman Foundation* | Ongoing prospective, observational, longitudinal study. | To determine the role of medication toxicity in the discontinuation of antirheumatic treament among patients with ankylosing spondylitis (AS), and to compare the toxicity of different medications. | 241 participants of an ongoing longitudinal study in patients with AS. | 1992 – 1997. | Celecoxib 200mg (n=25). | Sulfasalazine (n=49), Methotrexate (n=19), Ibuprofen (n=105), Naproxen (n=57), Indomethacin (n=50), Diclofenac (n=38), Piroxicam (n=34), Nabumetone (n=27). | • Side effects reported: From 6.7% (Ibuprofen) to 47.3% (Methotrexate).<br>• Discontinuation due to tox.: Between 2% (Ibuprofen) and 23.5% (Piroxicam).<br>• Time to discontinuation due to any reason and due to toxicity: No diff. between Sulfasalazine and Methotrexate.<br>• Time to discontinuation due to any reason: No diff. among NSAIDs. But disc. due to tox. occurred earlier with Piroxicam than with other NSAIDs.<br>→ Although medication tox. is common in pat. with AS, it is an uncommon cause of disc. of antirheumatic treament. |
| 118 | Müller et al., Am J Psychiatry. 2002 | Prospective, randomized, double-blind trial. | To evaluate the therapeutic effect of Celecoxib, an immunmodulatory drug in schizophrenic patients. | 50 patients (18-65 years) with acute exacerbation of schizophrenia. No sign. diff. between the groups in age, sex, duration or severity of disease or psycho-pathology, or Risperidone dose or plasma level. | 5 weeks | Celecoxib 400mg/d + Risperidone 2-6mg/d (n=25). | Placebo + Risperidone 2-6mg/d (n=25). | • Both groups over 5 weeks: Sign. improvement in scores on Pos. and Neg. Syndrome Scale and all subsclaes.<br>• Main effects of Cele. in the middle of the treatment period. Cele. add-on treatm. did result in earlier improvement in all subscale scores.<br>COX-2 expressed on neurons in structures involved in pathology of schizo. (i.e. hippocampus and amygdala) and it is functionally related to glutamatergic receptors (rec.).<br>→ Effects of COX-2 inhibitors on glut. neurotransmission (i.e. effects via kainat rec.↑, via NMDA rec.↓).<br>In schizophrenia: overactivation of NMDA rec. is involved in pathogenesis. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 119 | Orengo et al., Arch Dermatol. 2002 *substance was a gift of Pfizer* | Preclinical, randomized dose-response study. | To asses the preventive effect of Celecoxib in UV-induced skin cancer in hairless mice. | 75 SKH-HR-1 female hairless mice, aged 2 months, randomized into control, low-dose, and high-dose groups. | - | Celecoxib 200mg, or 400mg bid. | - | • Low and high dose Celecoxib compared with controls:<br>- Tumor latency period↓ sign. ($p<0.03$ and $p<0.003$)<br>- Tumor multiplicity↓ sign. ($p<0.005$ and $p<0.001$)<br>• No difference in constitutive $PGE_2$ levels in blood and epidermis in the Cele. groups compared to controls. |
| 120 | Issioui et al., Anesth Analg. 2002 | Randomized , double-blind, placebo-controlled study. | Examination of the effects of Acetaminophen and Celecoxib, when administered alone or in combination, before elective otolaryngologic surgery. | 112 healthy outpatients who received standardized anesthetic technique. | - | Group 3: Celecoxib 200mg<br>Group 3: Celecoxib 200mg + Acet-aminophen 2000mg. | Group 1: Placebo (vit. C 500mg)<br>Group 2: Acet-aminophen 2000mg. | • Oral premedication with the combination was effective in decreasing pain and improving patients' satisfaction after otolaryngologic surgery.<br>• Acetaminophen or Celecoxib alone was not sign. more effective than Placebo in reducing postoperative pain. |
| 121 | Sookvanichsilp et al., Contraception. 2002 | Preclinical study. | To investigate the anti-implantation effect of Indomethacin and Celecoxib. Further to investigate the substances at anti-implantation dosages for the effects on changes in endometrial vascular permeability in pregnant rats and uterine decidualization in pseudopregnant rats. | 16 pregnant Wistar rats. | Day 3-5 of pregnancy. | Oral Celecoxib 40, 80 and 160mg/kg/d (n=8) | Oral Indometh-acin 2,5 and 5mg/kg/d (n=8) | • Indo. 5mg/kg/d and Cele. 80 and 160mg/kg/d:<br>Proportion of pregnant rats↓ sign.<br>• Indo. and Cele. at anti-implantation dosages:<br>No sign. effect on proportion of rats with blue dye sites in the endometrial vascular permeability.<br>Sign. reduction of the uterine decidualization.<br>→ Anti-implantation effect of COX inhibitors may be from decidualization defects → use with caution in childbearing age women.<br>→ Potential role in nonhormonal postcoital contraception. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 123 | Ozaki et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 | Preclinical study.<br>96 newborn rabbits at 3 days postnatal age received room air or oxygen for 4 days, during which they received Saline, Dexamethasone, Vehicle, or Celecoxib. 6 animals of each group were killed immediately after hyperoxia and the remainder exposed to room air for 5 days. | To evaluate the molecular responses of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors to Dexamethasone and Celecoxib during hyperoxia and during hyperoxia followed by recovery in room air, in newborn rabbit retinas. | 96 newborn rabbits at day 3 postnatal age. | 9 days | Celecoxib (n=12) | Dexa-methasone (n=12), Saline (n=12), Vehicle (n=12). | Retinal mRNA expression of $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$, VEGF receptor-1 and VEGF-2 was determined.<br>→ Increased retinal expression of VEGF mRNA in response to hyperoxia are most likely due to species differences. Selective targeting of $VEGF_{121}$ and VEGF receptor-1 mRNA by Cele. may represent one regulatory pathway for their anti-inflammatory effects.<br>→ Further studies are needed to evaluation the therapeutic benefits of COX-2 inh. for treatment and/or prevention of diseases associated with neovascularization. |
| 124 | Casolini et al., J Neurosci Res. 2002 | Preclinical study. | To investigate two phenomena (chronic infl. activity in hippocampus of aged rats, which also occurs in Alzheimer's Disease (AD) patients and concomitant increase in glucocorticoid secretion) in aged rats and to work out its meaning.<br>Thereby the effect of chronic treatment with Celecoxib on hippocampal concentration of IL-1β, TNFα and $PGE_2$ is assessed. | 48 male Wistar rats, 24 aged 12 and 24 aged 18 months. | 4 months | Celecoxib 3mg/kg bid, orally. | - | • IL-1β↑, TNFα↑ and $PGE_2$↑ with age in rats hippocampus.<br>• Chronic oral treatment with Celecoxib is able to contrast the age-dependent increase in hippocampal levels of pro-inflammatory markers and circulating anti-inflammatory corticosterone (that is started at an early stage of aging).<br>→ Results indicate that there is a natural tendency to offset the age-dependent increase in brain inflammatory processes via homeostatic increase of circulating glucocorticoid hormone. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 125 | Wolfe et al., J Rheumatol. 2002 | Retrospective analsysis using primary univariate logistic regression and univariate Poisson regression. Analysis expressed the association between switch/nonswitch to a new NSAID and various demographic and clinical variables in the form of odds ratios and their 95% CI. | To identifiy variables contributing to confounding and to investigate the strength of the confounding effect in nonrandom assignment of therapy in observational studies and clinical practice. | 6 637 patients with RA and OA from practices of 433 US rheumatologists from National Data Bank for Rheumatic Disease. | Question-naire concerning the last 6 months in 1998 and the first 6 months in1999. | COX-2 inhibitors-starter (n=1517). | Non-Cox-2 inhibitors-starter (n=5120). | • Pat. starting a COX-2 inh.:<br>- Greater lifetime history of adverse reactions of all kinds (particularly GI AE).<br>- More severe scores of pain, functional disability, fatigue, helplessness, and global severity.<br>- Usage of more in- and outpatients services.<br>→ Confounding by indication and channeling bias result in an overall increase in severity of about 25% for the above stated measures.<br>→ Need for careful control of confounders when assessing treament effects in rheumatic disease observational studies. |
| 129 | Goldstein et al., Aliment Pharmacol Ther. 2002 *Pfizer/ Pharmacia* | Data from the CLASS Questionnaire for Severity of Dyspepsia Assessment (scores: pain intensity, non-pain symptoms and satisfaction with dyspepsia related health). | To compare Celecoxib and Diclofenac on dyspepsia related tolerability. | Patients 18 years or older, diagnosed with OA or RA evident for 3 months or longer. | Assess-ments at week 4, 13, 26, 39 and 52. | Celecoxib 800mg/d (n=1997). | Diclofenac 150mg/d (n=1996). | At all assessments:<br>• Pain intensity:<br>Sign. higher mean changes (follow-up minus baseline) with Celecoxib (p<0.001).<br>• Satisfaction:<br>Superior with Cele. (p<0.001).<br>• Non-pain symptoms at week 4:<br>Sign. higher in Diclo. patients (p<0.005).<br>→ Cele. at 2 to 4 times the recommanded dose:<br>Superior dyspepsia-related tolerability and satisfaction compared with standard doses of Diclofenac. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 130 | Mahadevan et al., Am J Gastroenterol. 2002 *Pharmacia* | A retrospective chart review was conducet in co-medications, past NSAID use, indication for COX-2 inhibitor, dose and duration. | To report the safety of COX-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease (IBD). | 27 patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, or pouchitis who used Celecoxib or Rofecoxib were identified from computerized prescription records. Median age 50 years (range 23-66). | Median duration of therapy 9 months (range 1week – 22 months). | Celecoxib (n=11), median dose 200mg/d (range 200-400). | Rofecoxib (n=16), median dose 25mg/d (range 12.5-50). | • COX-2 inhibitors were benefitial in 14 pat., partial benefit in 8 and no benefit in 5.<br>• 2 pat. had (7.4%; 95% CI=2-23%) aggreviation of IBD.<br>• 3 pat. (11%) had other AE (renal insufficiency, rash, asymp-tomatic cholonic ulceration).<br>• All AE were reversible.<br>→ Results suggest that COX-2 inh. may be safe and benefitial in most patients with IBD.<br>→ A placebo-controled trial to confirm these observations is needed. |
| 132 | White WB et al, Hypertension 2002 | Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. | To determine the effects of Celecoxib compared to Placebo on 24-hour BP levels in ACE inhibitor-treated patients with hypertension. | 178 (mean age 53) patients with hypertension treated and controlled with Lisinopril 10 - 40mg daily. | 4 weeks | Celecoxib 200mg bid (n= 91). | Placebo bid (n=87). | • Mean changes from baseline in 24h systolic and diastolic BP:<br>2,6/,15 ± 0,9/0,6 mmHg on Cele. vs 1,0/0,3 ± 1,0/0,6 mmHg on Placebo (p=0.34 for syst. BP; p=0.45 for diast. BP).<br>• No changes in body weight, serum creatinine, or $K^+$ in either group.<br>→ High doses Celecoxib have no significant effects on the antihypertensive effect of Lisinopril. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 137 | Jantzen et al., J Neurosci. 2002 | Preclinical long-term administration study. | To assess microglial activation and β-amyloid (Aβ) deposit reduction caused y the NO-releasing NSAID NCX-2216, a Flurbiprofen derivate. | Non-transgenic and doubly transgenic (Tg) amyloid precursor protein + preserelin-1 mice, aged between 7 – 12 months. | - | Celecoxib 30mg/kg/d (n=7 Tg and n=7 non-Tg mice) | Ibuprofen 62.5mg/kg/d (n=7 Tg and n=8 non-Tg mice), NCX-2216 62.5mg/kg/d (n=7 Tg mice). | NSAID doses were estimated equivalent and based on human daily dosages.<br>• NCX-2216:<br>Dramatic reduction of Aβ loads + Congo red straining (Crs) associated with increase in the number of microglia expressing major histo-compatibility complex-II antigen (microglia activation marker). Microglia were not activated in non-Tg mice.<br>• Ibuprofen:<br>Modest reduction of Aβ, not Congo red straining → effects restricted primarily to nonfibrilar deposits.<br>• Celecoxib and Flurbiprofen: No effects on microglia activation.<br>→ Data consistent with argument that activated microglia can clear Aβ deposits.<br>→ Potential benefit in treament of AD with NCX-2216. |
| 139 | Schonberger et al., J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2002 | Description of an analythical method. | To describe a simple method for determination of Celecoxib in human serum by HPLC with fluorescence detection. | - | - | - | - | • Limit of quantification was 12,5ng/ml for a sample size of 0,5ml of serum.<br>• The assay was linear in the concentratin range of 12.5-1500ng/ml and showed good accuracy and reproducability.<br>• At all conc. intra- and inter-assay variabilities were below 11% with less than 9% error.<br>→ The method was applied to determinate Celecoxib for pharmacokinetic studies in man. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 142 | Weckx et al., J Int Med Res. 2002 | Randomized, double-blind study. | To compare the efficacy and safety of Celecoxib and Diclofenac in symptomatic treatment of viral pharyngitis. | 313 adult patients from 27 study centres in Latin America. | 5 days | Celecoxib 200mg bid (n=107), 200mg/d (n=105). | Diclofenac 75mg bid (n=101). | • VAS of "Throat pain on swallowing":<br>No statistical differences between the 3 treatment groups.<br>• Incidences of treatment-emergent AEs and withdrawals due to AE:<br>Similar in all goups (numerical higher in Diclo. group).<br>• GI complaints:<br>More in Diclo. (7.3%) than in Cele. group (4.3% in 200mg/d, 3.4% in 200mg bid).<br>• Treatment efficacy of viral pharyngitis:<br>→ All 3 regimens are equivalent effective in this condition. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 143 | Wolfe et al., J Rheumatol. 2002 | Restrospective study. Ulcer reports were confirmed by follow-up validation. | To investigate the association of upper GI ulcers with GI drugs and the interaction of GI drugs with COX-2 and nonspecific NSAID in the development of upper GI ulcers during 12.177 courses of therapy. | 8 547 participants of the National Data Bank for Rheumatic Disases were evaluated by a mailed questionnaire concerning NSAID use and ulcer development. | January 1999 - June 1999. | COX-2 inhibitors | Non-selective NSAIDs | • Concomitant use of GI drugs: In 42% of NSAID users. GI drugs were (confined to PPI) associated with an increased risk for ulcer.<br>• Increased risk for upper GI ulcers in:<br>- Nonselective NSAIDs users compared to COX-2 inh. users<br>- Nonselective NSAIDs + PPI users compared to users of nons. NSAIDs alone.<br>- Nonselective NSAIDs + PPI users compared to COX-2 inh. + PPI users.<br>→ PPI use, not other GI drugs is a marker for increased susceptibility to ulcers among NSAID users. Ulcer risk is increased in PPI users regardless of which NSAID is used.<br>→ COX-2 use is associated with greater risk factors for upper GI ulcers due to channeling bias, but COX-2 users have sign. fewer ulcers. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 144 | Rocamora Batalla et al., Aten Primaria. 2002 | Prospective, descriptive, longitudinal study at a rural pharmacy in Tarragona. | To evaluate the characteristics of use of COX-2 inhibitors (Celecoxib and Rofecoxib) . | 18 patients, mean age 70 years (range 18-88), who received COX-2 inhibitors. 5 of whom did not have any risk factors. | February 1, 2001 – Juli 10, 2001. | Celecoxib (n=9), Rofecoxib (n=9). | NSAIDs. | • Indications of use: 7,39% OA, 2,11% RA and 9,50% others not authorized.<br>• In 72% of the cases COX-2 inhibitors were not adequately used.<br>• In all cases the use of other analgesics and-7or NSAIDs would have been possible.<br>• Median costs per patient for COX-2 inh. 163,84€ and for alternatives 22,72€.<br>→ Results suggest that the use of COX-2 inh. would be improper and expensive.<br>→ In the majority of cases the possiblity of using other analgetics and/or alternative, effective, safe and less costly NSAIDs still exists. |
| 145 | Geba et al., JAMA.2002 *Merck* | Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial in 29 study centers in the US. | To assess the relative therapeutic efficacy of Rofecoxib, Celecoxib and Acetaminophen in adults with OA. Main outcome measures: pain on walking, night pain, pain at rest and morning stiffness (on WOMAC). | 382 patients enrolled, 79% completed the study. 68,3% of pat. were female, 85,3% white. Mean age 62,6 (range 39-91) years. | June 1999 – February 2000. Assess-ments over day 1 to 6 and after 6 weeks. | Celecoxib 200mg/d (n=97). | Rofecoxib 12,5mg/d (n=96) and 25mg/d (n=95), Acet-aminophen 4000mg/d (n=94). | • In this study, the renal and vascular safety profile of Rofe. and Cele. was similar to that of Acetaminophen. Hypertension and cardiovascular events rarely occurred.<br>• Efficacy rank order: Rofecoxib 25mg/d > Rofecoxib 12,5mg/d = Celecoxib > Acetaminophen<br>→ Possibly a higher dose of Celecoxib would have resulted in greater efficacy. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 147 | Rao et al., Cancer Res. 2002 | Preclinical study. Inducible isoforms of nitric oxide synthase (iNOS) and COX-2 are overexpressed in colon tumors of humans, as well as in colon tumors that develop in rats after administration of the carcinogen Azoxymethane. | To assess the potential chemopreventive properties of highly selective iNOS inhibitors (SC-51 and less selective Aminoguanidine, administered individually and in combination with Celecoxib, on the development of Azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci. | 18-23 F344 rats per group. | 1 and 2 weeks after treament rats received s.c. Azoxy-methane 15mg/kg. At week 17 all rats were sacrified. | Celecoxib 500ppm; SC-51 30ppm + Celecoxib 500ppm; SC-51 100ppm + Celecoxib 500ppm. | 0, 10, 30, or 100ppm of SC-51; Amino-guanidine 1800ppm; Sulindac 320ppm (pos. control). | • Azoxymethane induced colonic aberrant crypt foci formation:<br>- Sign. suppression with SC-51(100ppm) and Aminoguanidine (1800ppm) ($p<0.01$ and $p<0.001$, respectively).<br>- Sign. suppression with low and high dose SC-51 + Cele. ($p<0.05$ and $p<0.001$).<br>• Crypt multiplicity:<br>- Sign. suppression with SC-51(100ppm) and Aminoguanidine (1800ppm; $p<0.0001$).<br>- Reduction with SC-51 + Cele. to ≈ 45% ($p<0.0001$).<br>• iNOS and COX-2 activity in clonoic mucosa:<br>- Sign. induced in Azoxymethane treated animals. → Sign. inh.with SC-51 and Aminoguanidine.<br>- SC-51 + Cele. inhibited COX-2 activity to a greater extent than either of the agents alone.<br>→ Selective iNOS inhibition in combination with COX-2 inh. may have additional chemopreventive potential. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 153 | Suarez-Otero et al., Proc West Pharmacol Soc. 2002 | Randomized, double-blind trial. | To compare the efficacy (pain estimation with 100mm VAS) and safety of Diclofenac-Cholestyramin with those of Celecoxib. | 81 patients with OA (70 females). | Evaluation at week 2, 4 and 6. | Celecoxib 100mg bid (n=40; age 56 ±13yr). | Diclofenac-Cholestyramin 140mg (equivalent to 70mg Diclofenac), (n=41; age 59±13yr). | • Analgesic efficacy:<br>- VAS reduction reported by pat. in %: 33.0 Diclo.-Chol. and 29.0 Celecoxib<br>- VAS reduction reported by investigator: Diclo.-Chol. 41.7% and Cele. 36.8%<br>• Incidence of side effects with Diclo.-Chol. / Celecoxib:<br>- Epigastric pain 13 / 11<br>- Upset stomach 7 / 7<br>- Nausea 8 / 3<br>- Vomit 1 / 1<br>- Diarrhea 4 / 3<br>- Headache 4 / 7<br>- Rash 2 / 1<br>- Tinitus/vertigo 3 / 3 |
| 157 | Barrientos-Astigarraga et al., J Mass Spectrom. 2001 | Randomized, open, two-period crossover trial. | To describe a method based on HPLC/tandem MS to determine Nimesulide in human plasma. The method was applied to evaluate bioequivalence of Nimesulide drops (50mg/ml) and Nisulid (50mg/ml) standard reference formulation. | 24 helthy volunteers. | 2 week washout | - | Single oral dose Nimesulide 100mg, or Nisulid 100 mg | • Nimesulide quantification: Liquid-liquid extraction using Diethyl Ether/Dichlormethane and Celecoxib as internal standard.<br>→ 90% CI for geometric mean ratios between Nimesulide and Nisulid:<br>$c_{max}$ = 93.1-109.6%<br>$AUC_{last}$ = 87.7-99.8%<br>$AUC_{0-\infty}$ = 88.1-99.7%<br>→ According to the FDA the 2 formulations were considered bioequivalent in terms of rate and extent of absorption. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 158 | Smecuol et al., Gut. 2001 | Randomized, cross-over study. | To compare the effect on GI permeability of acute equieffective doses of 4 different NSAIDs, 3 of them designed to reduce GI mucosal injury. | 19 (10 females, median age 32yr, range 22-50) helthy volunteers among the stuff of the Clinical Department of Gastro-enterology Hospital. | Measures at basline and after 2 days of treatment with either NSAID. | Celecoxib 200mg/d (n=9). | Indometh-acin 75mg/d slow release, Meloxicam 7,5mg/d, Naproxen 750mg/d. | • Affection of GI permeability:<br>- Sign. with Naprox. ($p<0.05$)<br>- None with Indo., Mel., or Cele.<br>• Intestinal permeability: Sign.↑ with Indo., Mel. and Naprox. ($p<0.05$).<br>• Colonic permeability (measured by sucralose): No sign. affection with any of the 4 drugs.<br>→ Evidence for newly developed NSAIDs to reduce gastric mucosal permeability sign.<br>→ Results suggest Celecoxib with the most desirable side effect profile. |
| 161 | Kivitz et al., J Int Med Res. 2001 | Multicenter, randomized, placebo-controlled trial. | To compare the efficacy and safety of Celecoxib with Naproxen and Placebo in the treatment of OA of the hip. | 1 061 outpatients with symptomatic OA of the hip, fulfilling the current Am. College of Rheumatology clinical and radiographic criteria for a diagnosis of primary OA of the hip. | Measures at basline days 2-4 after dis-continuing previous analgesic therapy, and after 2,6 and 12 weeks of treatment. | Celecoxib 100mg/d, 200mg/d, 400mg/d. | Naproxen 1000mg/d, or Placebo. | • OA symptoms at all time points: Sign. improvement with all doses of Cele. and Napr., compared to Placebo.<br>• Pain relief and improvement in functional capacity: Celecxoib 200mg/d and 400mg/d were similar effecive and comparable to Naproxen.<br>• Both drugs generally well tolerated.<br>→ Cele. 200mg/d is as effective as standard therapeutic dose of Napr. in reducing pain associated with OA of the hip. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 163 | Thomas T et al., Neuroreport. 2001 | Prospective, preclinical *in vitro* study.<br>The neurotoxic and proinflammatory actions of Alzheimer peptide Aβ are dependent on its aggregation and β-sheet conformation. | To report that NSAIDs inhibit human Aβ aggregation *in vitro* and reverse β-sheet conformation of performed fibrils at clinically relevant doses. | Synthetic human Aβ peptids (25-35), (1-42) and (1-40) were obtained from Sigma/RBI (St. Louis, MO). | - | Celecoxib 100µM, Rofecoxin 100 µM. | Indometh-acin, Naproxen, Ketoprofen, Ibuprofen, Aspirin each 100 µM. | • Potency to inhibit β-sheet conformation:<br>Control 100%<br>Indomethacin 9%<br>Naproxen 17.5%<br>Ketoprofen 37%<br>Ibuprofen 48%<br>Aspirin 45%<br>Celecoxib 69%<br>Rofecoxib 75%<br>→ Apsirin prevented enhanced Aβ aggregation by Aluminium (environmental risk factor for AD). This effect only restricted to NSAIDs not by other drugs used in treatment of AD.<br>→ NSAIDs may have a role in prevention and treatment of AD, in addition to a number of age-related disorders (i.e. arthritis, cardiovascular disease and cancer). |
| 165 | Slattery et al., Obstet Gynecol. 2001 | Prospective, controlled preclinical *in vitro* study. | To compare the effects of 3 COX-2 inhibitors Nimesulide, Meloxicam and Celecoxib, which exhibiting varying COX-2 selectivity, on contractile activity in pregnant (before and after labor) and nonpregnant human myometrial tissue *in vitro*. | Isolated myometrial stripes obtained from 33 women undergoing hysterectomy or either elective or emergency cesarean section. | August 1999 – July 2000. | Celecoxib concen-trations between 1nmol/L and 100µmol/L. | Nimesulide, Meloxicam at concen-trations between 1nmol/L and 100µmol/L. | $-\log_{10}EC_{50}$ values and mean maximal inhibition were compared.<br>→ All 3 substances exert sign. relaxant effects on contractility in nonpregnant (NP), pregnant nonlabor (PNL) and pregnant labor (PL) myometrial stripes (n=6 per goup).<br>Celecoxib exhibited greater potency than Nime. or Mel. ($p<0.01$). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 167 | Sanchez-Borges et al., Ann Alergy Asthma Immunol. 2001 | Single blind, placebo controlled oral challenges. | To investigate the clinical tolerance of COX-2 inhibitors in patients with cutaneous symptoms attributable to classical NSAID. | 110 NSAID sensitive patients (78 female), aged 8 – 74 years, with urticaria or angioedema triggered by NSAIDs. | 1 hour before, challenge with half of the dose as pre-dose. | Celecoxib 200mg (n=30). | Nimesulide 100mg (n=75), Meloxicam 15mg (n=46), Rofecoxib 25mg (n=33). | • 74,5% of patients were cross-reactors and 25,4% were single-reactors.<br>• Reaction rates as % patients tested positive:<br>Celecoxib 33,3%<br>Nimesulide 21,3%<br>Meloxicam 17,3%<br>Rofecoxib 3,0%<br>→ Rofecoxib is relatively safe in NSAID-sensitive patients with urticaria and angioedema.<br>→ COX-1 inhibition would represent a major mechanism for cutaneous adverse reactions to NSAIDs. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 169 | Hocherl et al., Pflugers Arch. 2001 *Deutsche Forschungs-gemeinschaft* | Preclinical study, based on the recent evidence that renin gene and COX-2 expression in rat kidney cortex increase in parallel under a variety of conditions. | To characterize the causal linkage between COX-2 and renin expression, the renocortical renin and COX-2 gene expression was semiquantitated when RAAS was inhibited by the angiotensin II AT1 receptor antagonist Candesartan and when additionaly COX-2 activity was blocked by Celecoxib. | Male Sprangue-Dawley (SD), Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR). Each strain at the ages of 4, 8 and 14 weeks. | - | Celecoxib 20mg/kg bid. | Candesartan 15mg/kg/d | •Candesartan:<br>- Renin mRNA↑ in all rats at all ages (amplitude of stimulation inversely related to age).<br>- COX-2 mRNA↑ in all rats at week 5, in SD and WKY at week 9.<br>- No influece on COX-2 levels in SHR at week 9 and all rats at week 15.<br>→ In all rats there is a strain-specific strong linear correlation between renocortical COX-2 and renin mRNA levels, with and without Candesartan.<br>• Candesartan + Celecoxib: No change in renin mRNA or COX-2 levels, whilst renal excretion of $Na^+$↓ 26% and renal cortical $PGE_2$ conc.↓ 60%.<br>→ Findings indicate that:<br>- Angiotensin II is not required to stimulate COX-2 expression.<br>- COX-2 activity is not required to stimulate renin expression.<br>→ The findings suggest the existence of a common dominator for renin and COX-2 expression, as their expression is highly coordinated under basal conditions. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 180 | Arguedas et al., Aliment Pharmacol Ther. 2001 | Retrospective decision analysis by using a model of the natural history of adenomas after endoscopic and polypectomy, constructed using probabilities from literature and cost estimates from available Medicare reimbursement rates supplemented by literature. | To compare the cost-effectiveness of Celecoxib to surveillance colonscopy in 'average risk' patients who had undergone prior adenoma resection. | - | 10 years | 200mg bid | - | 10 years after index colonoscopy the development of high-grade adenoma was evaluated.<br>• No surveillance: $1014/pat.<br>15% of patients developed high-grade adenoma.<br>• Colonoscopic surveillance: $1572/pat.<br>13% of patients developed high-grade adenoma.<br>• Celecoxib chemoprevention: $11 503/pat.<br>6% of patietns developed high-grade adenoma.<br>→ Chemoprevention with COX-2 inhibitors in 'average risk' postpolypectomy patients is a more expensive strategy compared to colonoscopic surveillance. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 185 | Goldstein et al., Am J Gastroenterol. 2001 *Searl/Pfizer* | Multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, serial endoscopy study. Gastroduodenal damage determined from esophagogastro-duodenoscopy after 4, 8, and 12 weeks. | To compare cumulative GI ulcer rates associated with the use of Celecoxib to those of Naproxen, because concerns arose, that single posttreatment endoscopy studies may under-represent ulceration rates. | 537 patients with diagnosis of active OA or RA for at least 3 months. | 12 weeks. | Celecoxib 200mg bid (n=270). | Naproxen 500mg bid (n=267). | • Gastroduodenal ulcer rates Celecoxib vs Naproxen ($p<0.001$):<br>Week 0-4: 4% vs 19%<br>Week 4-8: 2% vs 14 %<br>Week 8-12: 2% vs 10%<br>• Cumulative incidence after 12 weeks: 9% vs 41%<br>• Gastroduodenal ulcers in Cele. group sign. related with *Heliobacter pylori* status ($p<0.05$), concurrent Aspirin use ($p<0.001$) and historiy of ulcer ($p=0.010$), **not** with disease type, age, gender, relevant medical histories, or current corticosteroid drugs.<br>• Comparable efficacy between Celecoxib and Naproxen.<br>• Incidencen of AE and withdrawal rates did not differ significantly.<br>→ Cele. associated with lower rates of gastric, duodenal and gastroduodenal ulcers and had comparable efficacy. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 186 | Tang et al., Pharmaco-genetics. 2001 *Merck* | Prospective, preclinical *in-vitro* and *ex-vivo-in-vitro* study. | To assess the impact of CYP2C9 genotype on metabolism (methyl hydroxylation) and pharmacokinetics of Celecoxib, a CYP2C9 substrate. | Recombinant and human liver microsomes containing cDNA expressed CYP2C9*1 (wild-type), CYP2C9*2, or CYP2C9*3 | - | - | - | • $V_{max}/K_m$ ratio for Celecoxib metabolism reduced by 34% and 90% in the presence of recombinant CYP2C9*2 and CYP2C9*3, respectively.<br>• $V_{max}/K_m$ ratio for Celecoxib metabolism 47%↓ in microsomes of human liver genotyped CYP2C9*1/*2 and 59%↓ in CYP2C9*1/*3<br>•Based on simulations of *in-vitro* data → pharmacokinetics of Cele. would be altered in subjects genotyped heterozygous or homozygous for the CYP2C9*2 or CYP2C9*3 allele.<br>• Subsequent clinical study:<br>- AUC[Celecoxib]↑ approximately 2.2-fold (range 1.6-3) in 2 CYP2C9*1/*3 subjects and 1 CYP2C9*3/*3 subject receiving a single oral dose Celecoxib 200mg (compared with CYP2C9*1/*1).<br>- No sign. change in AUC[Celecoxib] in 2 CYP2C9*1/*2 subjects. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 187 | Wullen et al., Z Gastroenterol. 2001 | Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. | To examine the regression in size and number of adenomas after Celecoxib intake in patients with FAP (familial adenomatous polyposis). | 79 patients aged 18-65 years with FAP. | 6 months | Celecoxib 100mg bid (n=32), or 400mg bid (n=30). | Lactose as Placebo (n=15). | • Celecoxib 400mg bid compared to Placebo:<br>- Sign. reduction in number of polyps with (28% vs 4,5%).<br>- Reduction of rectal polyps was less compared to reduction of colon polyps (22% vs 28%).<br>- Sign. reduction in size (30,7% vs 4,9%)<br>• Celecoxib 100mg bid compared to Placebo:<br>- No. sign. diff. in number and size (14,6% vs 4,9%) of polyps.<br>→ Cele. has a possible chemopreventive effect, but the relative risk of carcinoma, colon carcinoma mortility, effects on the rectum and GI side effects have to be examined in a long-term study.<br>→ In patients with renal impairment COX-2 inhibitors should be used with caution. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 189 | Whelton A et al., Am J Ther. 2001 *Pharmacia/ Pfizer* | SUCCESS VI: Multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy controlled clinical trial. | To evaluate the cardiorenal safety of Rofecoxib and Celecoxib in elderly hypertensive OA patients. | 811 hypertensive, OA patients, aged 65 years or older, all taking the same fixed dose antihypetensive medication(s). 696 patients completed the study. | 6 weeks | Celecoxib 200mg/d (n=411) | Rofecoxib 25mg/d (n=399). Aspirin use (≤325mg/d) for cardio-protective reasons was permitted. | • Edema: Rofecoxib 9,5% vs Celecoxib 4,9% (p=0.014).<br>• Change in mean systolic BP: Rofecoxib +2,6mmHg, Celecoxib -0,5mmHg (p=0.007).<br>• Patients experiencing at least one AE: 61% with Rofe. and 58% with Cele.<br>• In both groups 9% of patients withdrew because of AE.<br>→ These patients (taking antihypertensive + COX-2 inh.) should be monitored for development of cardiorenal events. |
| 190 | Lisse et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 | Pooled data from three multicenter (US and Canada), prospective, randomized, double-blind, parallel group trials. To measure functional status WOMAC Index was used. | To evaluate the impact of Celecoxib on functional status, health-related quality of life (HQL), and safety of elderly patients (≥70 years) with OA of the knee and/or hip. | 768 patients elder than 70 years, with active OA of knee and/or hip. | Each 12 weeks. | Celecoxib 200mg/d (n=191: 83,8% aged 70-79yr, 16,3% aged 80yr or older). 400mg/d (n=183: 86,9% aged 70-79 yr, 13,1% aged 80yr or older). | Naproxen 1000mg/d (n=206: 87,4% aged 70-79yr, 12,7% aged 80yr or older), or Placebo (n=188: 89,4% aged 70-79yr, 10,7% aged 80yr or older). | • Incidence of SAE and withdrawel from studies due to AE were similar with Celecoxib and Placebo.<br>• Sign. higher incidence of GI AE with Naproxen than with Placebo or Celecoxib 200mg/d.<br>→ Celecoxib (200 and 400mg) and Naproxen sign. improved functional status and HQL in elderly patients compared with Placebo.<br>→ Celecoxib-treated patients experienced safety and tolerability similar to Placebo-treated patients. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 192 | Gimbel et al., Clin Ther. 2001 *Pharmacia* | Two multicenter (US), randomized, placebo- and active-controlled, double-blind, parallel-group trials.<br>Both consisted of a single-dose assessment period (SDAP) and a multi-dose assessment period (MDAP).<br>MDAP (Placebo recipients randomized to active treatment) extending from 8h after first dose up to 5 days, in pat. who received ≤1 dose of rescue medication during SDAP. | To assess the single- and multi-dose analgesic efficacy and tolerability of Celecoxib in the treatment of acute pain after orthopedic surgery. | 418 patients aged ≥ 18 years. | January – June 1998. | Celecoxib 200mg (n=141; during MDAP n=185). | Hydro-codone 10mg/Acet-aminophen 1000mg (n=136; during MDAP n=181), or Placebo (n=141). | Mean pain intensity difference scores were measured.<br>• SDAP:<br>Patients with moderate to severe pain experienced comparable analgesia with both active treatments.<br>• MDAP:<br>Celecoxib 200mg tid superior analgesia and tolerability compared with Hydrocodone 10mg/Acetaminophen 1000mg tid.<br>• Most patients required no more than 2 daily doses of Celecoxib 200mg for the control of their postorthopedic surgical pain. |
| 193 | Williams et al., Clin Ther. 2001 *Pharmacia* | Prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. | To compare the efficacy and tolerability of Celecoxib 200mg QD regimen with a 100mg bid regimen in patients with OA of the knee. | 718 patients with diagnosis of OA of the knee, as determined by the American College of Rheumatology clinical and radiographic criteria. | 6 weeks. | Celecoxib 200mg QD (n=231), or Celecoxib 100mg bid (n=243). | Placebo (n=244). | • For all measures and assessment (WOMAC):<br>- Efficacy in both Cele. groups superior to Placebo group ($p<0.05$).<br>- No sign. difference in efficacy in both Cele. groups.<br>• Overall incidence of AE was similar in both Cele. groups.<br>→ The 2 equally effective and well tolerated dose regimens provide increased flexibility for patients and physicians in selection of an appropriate dosing regimen for Celecoxib therapy. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 195 | Dahlen et al., N Engl J Med. 2001 | Controlled clinical study.<br>At last 2 days before the study, no leukotriene antagonists and long acting bronchodilators, short acting bronchodilators for at least 6h. | To examine patients for bronchospasm after Celecoxib administration. | 27 (17 women) patients aged 46±15 years, with stable asthma and Aspirin intolerance. | Increasing doses every 2nd h followed by a 200mg capsule 2h later. | Celecoxib 10, 30, 100 and 200mg in suspension and a 200mg capsule. | - | • No bronchoconstriction or extrapulmonary reactions after oral challenge with increasing doses Celecoxib.<br>• No pulmonary or systemic reactions after the 200mg capsule.<br>→ COX-2 inhibitors do not induce bronchospasm in patients with syndrome of asthma and Aspirin intolerance. Despite this in these patients COX-2 inhibitors should be given only in context of research and findings should be corroborated in larger, long-term studies. |
| 196 | Dougados et al., Arthritis Rheum. 2001<br>*Searl* | Multicenter (France), randomized, double-blind, placebo-controlled trial.<br>Primary outcome measures were chang in pain intensity measured on VAS and change in functional impairment on BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). | To evaluate the short term efficacy of Celecoxib in the treatment of ankylosing spondylitis (AS). | 246 patients with AS according to the modified New York criteria. | 6 weeks | Celecoxib 100mg bid (n=80). | Ketoprofen 100mg bid (n=90), or Placebo (n=76). | • Pain↓ and functional impairment↓:<br>Greater in active treatment groups than in Placebo group, with a trend in favour Cele.<br>• Mean changes for pain on VAS:<br>Placebo -13mm, Keto. -21mm, Cele. -27mm (p=0.006).<br>• BASFI score:<br>Placebo 1, Keto. -6mm, Cele. -12mm (p=0.0008).<br>• Number of patients reporting epigastric pain:<br>Placebo 8%, Keto. 14%, Cele. 13%.<br>→ Confirmation of Ceelcoxib's antiinflammatory effect at 200mg daily dosage, with sign. improvement of pain and function in patients with AS. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 199 | Gallo et al., Neoplasia. 2001 | Preclinical study. | To evaluate the role of COX-2 pathway in 35 head and neck cancers by analysing COX-2 expression and $PGE_2$ production in relation to tumor angiogenesis and lymph node metastasis.<br>COX-2 activity was also correlated to vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA and protein expression. | 35 consecutive HNC patients, mean age 62,3 years, who underwent surgical treatment of the primary tumor at the Institut of Otolaryngology Head and Neck Surgery, University of Florence. | April 1998 – April 1999. | Celecoxib | Indo-methacin | • COX-2 mRNA and protein expression: higher in tumor than in normal mucosa.<br>• $PGE_2$ levels: higher in tumor front zone compard with tumor core and normal mucosa ($p<0.0001$).<br>• Specimens from patients with lymph node metastasis: higher COX-2 expression ($p=0.0074$), $PGE_2$ levels ($p=0.0011$) and microvessel densitiy ($p=0.0001$) compared with patients without lymph node metastasis.<br>• Sign. correlations between:<br>- COX-2 and tumor vascularisation.<br>- COX-2 and microvessel densitiy with VEGF expression in tumor tissues.<br>• Induction of COX-2 mRNA and $PGE_2$ synthesis → VEGF mRNA↑ + protein production↑<br>• Indomethacin and Celecoxib reversed epidermal growth factor- and *E. coli* lipopoly-saccharide-dependent COX-2, VEGF and $PGE_2$ increase.<br>→ Results suggest a central role of COX-2 pathway in HNC angiogenesis by modulating VEGF production.<br>→ COX-2 inh. may be useful in head and neck cancer treatment. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 200 | Zabinski et al., Pharmaco-economics. 2001 *Pharmacia/ Pfizer* | Retropsective cost analysis model. Standard unit costs from Ontario were applied to resources (estimated after consulting Canadian experts) to calculate the cost of each complication. The model quantified the number of patients expected to experience any GI complication commonly associated with NSAID therapy. | To construct a decision analytical model to compare the costs and clinical consequences of treating patients with Celecoxib or various NSAID/GI co-therapy regimens for the management of OA and RA. | - | - | Celecoxib | NSAID/GI co-therapy. | • The model indicates that the use of Cele. could lead to avoidance of a sign. number of NSAID-attributable GI AE, and the incremental cost of using Cele. for arthritis patients ≥65 years of age in place of current treatment alternatives would not impose an excessive incremental impact on Canadian provincial healthcare budget.<br>• Costs according to the model:<br>NSAID-alone < Celecoxib < Diclofenac/Misoprostol < NSAID/$H_2$ receptor antagonist < NSAID/Misoprostol < NSAID/PPI |
| 202 | McKenna et al., Scand J Rheumatol. 2001 *supprted by Pharmacia* | Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. | To test the hypothesis that Celecoxib has equivalent efficacy and a superior tolerability/safety profile when compared to Diclofenac, the current worlwide standard of care. | 600 patients with OA of the knee. | 6 weeks | Celecoxib 100mg bid | Diclofenac 50mg tid, or Placebo. | • Primary efficacy measures (VAS, WOMAC):<br>Sign. improvement with Cele. and Diclo. compared to Placebo.<br>• Rapidity of onset of action (American Pain Society):<br>Sign. pain relief within 24h with Cele. and Diclo.<br>• More Diclo. patients Reported GI AE than either Placebo or Cele. patients.<br>• Diclo. compared to Placebo: Sign. elevation in mean hepatic transaminases, serum creatinine and reduction in haemoglobin concentration (not observed with Cele.).<br>→ Cele. 200mg/d as effective as Diclo. 150mg/d with an appearingly superior safety and tolerability profile. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 205 | Tsvetkova et al., Ter Arkh. 2001 | Data of a russian study. | Effectiveness and tolerance of celebrex in osteoarthrosis. | - | - | - | - | - |
| 206 | Karateev AE., Ter Arkh. 2001 | Russian study. | Gastroduodenal tolerance of celecoxib in patients with osteoarthrosis: an endoscopic evaluation. | - | - | - | - | - |
| 208 | Svarvar et al., Rheumatology (Oxford). 2000 *Pfizer* | Retrospective analysis.<br>Using ACCES model to predict the health economic impact of Celecoxib in patients with OA or RA in Norway. | To predict the economic and health impact of the introduction of Celecoxib in Norway. | - | - | - | - | • Expected results:<br>- Reduction of GI events<br>- Concomitant annual net savings of 580 NOK per OA pat. and 514 NOK per RA pat.<br>• Cost-effectiveness analysis demonstrate relatively robust economic dominance or favourable cost-effectiveness ratios for Celecoxib.<br>→ Cele. introduction into Nrwegian NSAID market and its use as first-line agent, will provide societal benefits by improving health care at reduced cost in patients with OA and RA. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 210 | Reuben et al., Anesth Analg. 2000 | Prospetive controlled clinical trial. | To determine wether the administration of a preoperative dose Celecoxib or Rofecoxib to patients who have undergone spinal stabilization would decrease patient-controlled analgesia (morphine) use and/or enhanced analgesia. | 60 in-patients undergoing spine stabilization by one surgeon. | 24h | Celecoxib 200mg | Rofecoxib 50mg, or Placebo. | • Pain scores at 2 of 6 intervals:<br>Sign. less in Rofe. group than in Cele. or Placebo group.<br>• 24h morphine use measured at 6 times during the first 24h postoperative:<br>- Sign. opioid sparing effect with Cele. and Rofe.<br>- Sign. less in 5 of 6 time intervals in Rofe. group compared with Cele. group.<br>• Analgesic effects:<br>- Similar with Cele. and Rofe. within the first 4 h postoperatively.<br>- Extended effect with Rofecoxib, that lasted 24h.<br>→ Recommandation of Rofecoxib in the described situation. |
| 211 | Silverstein et al., JAMA. 2000 | CLASS, a multicenter (386 centers in the US and Canada) randomized, double-blind, controlled clinical trial. | To determine wether Celecoxib is associated with a lower incidence of significant upper GI toxic effects and other adverse effects compared with conventional NSAIDs. | 8 059 patients (≤ 18 years) with OA or RA, of whom 4 573 (57%) received treatment for 6 months. | September 1998 – March 2000. | Celecoxib 400mg bid (n=3987), 2 and 4 times the maximum re-commanded dose in RA and OA. | Ibuprofen 800mg tid (n=1985), Diclofenac 75mg bid (n=1996). | • Annualized incidence rates of upper GI ulcer complications alone and combined with symptomatic ulcers:<br>Celecoxib vs NSAIDs were 0.76% vs 1.45% and 2.08% vs 3.45% (p=0.02).<br>• Fewer Cele. patients experienced chronic GI blood loss, GI intolerance, hepatotoxicity, or renal toxicity.<br>• No difference in cardiovascular events incidence between Celecoxib and NSAIDs.<br>→ Decrease in upper GI toxicity was strongest among patients not taking Aspirin concomitantly. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 214 | Bensen et al., J Rheumatol. 2000 *Pharmacia studies* | 5 multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trials of 5 and 12 weeks duration. | To determine the upper GI tolerability of Celecoxib, Naproxen and Placebo in patients with RA and OA. | 5615 patients with mean ages from 54.0 to 61.7 years. 83.9 – 87.0% were caucasian and 66.2% – 72.1% female. 40% among all patients had RA. | 5 and 12 weeks. | Celecoxib 50mg (n=690), 100mg (n=1131), 200mg (n=1125), or 400mg (n=434) each twice daily. | Naproxen 500mg bid (n=1099), or Placebo (n=1136). | • Cumulative incidences of moderate to severe abdominal pain, dyspepsia, or nausea (= upper GI symptoms; 95%CI):<br>Napr. 12%; CI 9.9-14.0%<br>Cele. 50mg 7.1%; CI 5.0-9.2%<br>Cele. 100mg 7.8%; CI 6.0-9.5%<br>Cele. 200mg 8.1%; CI 6.4-9.9%<br>Cele. 400mg 6.0%; CI 3.6-8.4%<br>Placebo 8.5%; CI 6.5-10.8%<br>• Relative risks for various treatments relative to Naproxen (95%CI):<br>Cele. 50mg RR 0.54; p<0.001<br>Cele. 100mg RR 0.60; p<0.001<br>Cele. 200mg RR 0.63; p<0.001<br>Cele. 400mg RR 0.56; p<0.001<br>Placebo RR 0.63; p<0.015<br>→ Upper GI tolerability of Cele. is superior to Naproxen. A dose response relationship between Cele. and upper GI symptoms was not apparent. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 215 | Goldstein et al., Am J Gastroenterol. 2000 *Searl* | Pooled analysis from 14 multicenter, randomized, double-blind, controlled trials (RCTs) and separate analysis of one long-term open label trial (LTT) that asses efficacy and safety of Celecoxib for treament of arthritis. | To assess the rate of upper gastrointestinal (UGI) ulcer complications (bleeding, perforation, gastric outlet obstruction) associated with Celecoxib, compared with nonselective NSAIDs. | 11008 patients with OA or RA in RCTs.<br><br>5155 patients in LTT. | 2 – 24 weeks.<br><br>Up to 2 years. | 25 – 400mg bid (n=6376; 37,1% in RCTs ≥65yr).<br><br>100 – 400mg bid (n=5155; 35,6% in LTT ≥65yr). | Placebo (n=1864; 39,2% in RCTs ≥65yr), or Comparator NSAID (Naproxen 500mg bid, Diclofenac 50 or 75mg bid, Ibuprofen 800mg tid) (n=2768; 35,3% in RCTs ≥65yr). | • Annual incidences of UGI ulcer complications in RCTs: Placebo 0%, Celecoxib 0,20% ($p>0.05$ vs Plcabo), NSAID 1,68% ($p=0.002$ vs Cele. and Placebo).<br>• Annual incidences of UGI ulcer complications in LTT: Celecoxib 0,17% and NSAID 0,18%.<br>→ Incidence of UGI ulcer complications associated with Celecoxib 8-fold lower than with nonselective NSAIDs. |
| 216 | Kosinski et al., Arthritis Rheum. 2000 *Searl unrestricted grant* | 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. | To define clinically meaningful changes in 2 widely used health-related quality of life (HQL) instruments in studies of patients with RA. | 693 RA patients, 28% elder than 65 years, 76% female and 87% white. | Assess-ments at baseline and at 6 weeks. | 3 different dose levels of Celecoxib. | Diclofenac/ Misoprosto, or Placebo. | • With few exceptions SF-36 scale and HAQ scores were different between patients who differed in the level of change on each RA severity measure.<br>• Changes in SF-36 scale and HAQ scores were more strongly related to changes in the patients' pain assessment than to changes in the joint swelling and tenderness counts.<br>→ Minimally important changes in the SF-36 scales and HAQ disability scores were determined, which will be useful in interpreting HQL results in clinical trials. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 218 | Karim et al., J Clin Pharmacol. 2000 *Searl* | Randomized, open-label, multiple-dose, placebo-controlled, parallel-group study. | To determine the effects of Celecoxib on the steady-state pharmacokinetic profile and hypoprothrombinemic effect of racemic Warfarin in healthy volunteers. | 24 healthy volunteers on maintainance doses Warfarin 2-5mg/d, stabilized to prothrombin times (PT) 1.2 – 1.7 times pretreatment PT values for 3 consecutive days. | 7 days | 200mg bid (n=12) | Placebo (n=12) | • $AUC_{SS}$[Warfarin] and $c_{max}$ in Celecoxib group were within 2-8% of the $AUC_{SS}$[Warfarin] and $c_{max}$ in Placebo group.<br>• PT values were not sign. different between Celecoxib + Warfarin and Placebo + Warfarin subjects.<br>→ Concomitant administration of Cele. has no sign. effect on PT or steady-state pharmacokinetics of S- or R-Warfarin in healthy volunteers. |
| 220 | Whelton A et al., Arch Intern Med. 2000 *conducted by Searl* | Randomized, single-blind, crossover study. | To compare the effects of Celecoxib with Naproxen on renal function. | 29 healthy elderly subjects. | 2x5 days | 200mg bid followed by 400mg bid (each dose for 5 days). | Naproxen 500mg bid. | • GFR:<br>Reduction sign. on day 6 Naproxen -7,53 vs Celecoxib -1,11mL/min per 1,73m$^2$.<br>• Urinary excretion of $PGE_2$↓ and 6-keto $PGF_{1\alpha}$↓ sign. from basline in both Celecoxib and Naproxen ($p \leq 0.04$).<br>• No sign. diff. in PG excretion between Napr. and Cele. ($p \geq 0.07$).<br>• Small transient decrease ($p<0.05$) in urinary $Na^+$ excretion after initiation of both. This values returned to baseline by the end of the study.<br>→ COX-2 inhibitors may spare renal hemodynamic function, although some effects on urinary markers appear to be similar to those of nonselective NSAIDs, such as Naproxen. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 227 | Zhao et al., Arthritis Care Res. 2000 *Supported by Searl* | Multicenter (79 sites in the US and Canada) prospective, randomized, double-blind, parallel-group trial. | To study the functional status and health-related quality of life (HQL) of patients with RA after treatment with Celecoxib compared with Placebo and Naproxen.<br>HAQ was used to measure functional status and SF-36 to measure general HQL. | 1149 patients with diagnosed and active RA. | 12 weeks | Celecoxib 100mg bid, 200mg bid, or 400mg bid. | Naproxen 500mg bid, or Placebo. | • Functional status and overall HQL:<br>Sign. improvement in active treatment groups compared with Placebo group.<br>• Cele. 100mg group sign. diff. from Placebo at weeks 2 and 6 on HAQ and at week 12 on 5 domains in SF-36 scores.<br>• Cele. 200mg group sign. better functional status than Placebo at all times and also sign. better functional status than Naproxen group at week 2 and 12.<br>• Cele. 200mg and 400mg showed similar improvement in HQL.<br>→ Cele. was better than Placebo and comparable with Napr. in improving functional status and overall HQL among RA patients. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 230 | Paulson et al., Drug Metab Dispos. 2000 *Searl* | Prospective clinical study.<br>Blood and saliva samples were collected at selected time intervals and all feces and urine were collected on the 10 days after dosing. | To determine the disposition of a single 300mg dose of [$^{14}$C]Celecoxib, administered as a fine suspension in 80ml of an apple juice/Tween 80/ethanol mixture. | 8 healthy male subjects. | 10 days | Single dose 300 mg [$^{14}$C]Cele-coxib. | - | • [$^{14}$C]Celecoxib was well absorbed, reaching peak plasma conc. within 2 h after dosing.<br>• 2.56% excreted as Cele. in either urine or feces. Totally recovered percentage from administered dose was 84.8±4.9% (27.1±2.2% in urine and 56.7±7.3% in feces).<br>• Metabolism: Hydroxylation at methyl moiety → further oxidation of hydroxyl group to form a carboxylic acid → conjugation with glucuronide to form the 1-O-glucuronide.<br>• Excretion in feces as Cele. 2.56±1.09% and as carboxylic acid metabolite 54.4±6.8%.<br>• Excretion in urine majorly as carboxylic acid metabolite (18.8±2.1%), only 1.48±0.15% acyl glucuronide. |
| 235 | Leese et al., J Clin Pharmacol. 2000 *Supported by Searl* | Single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. | To compare the effects on platelet function of a supratherapeutic dose Celecoxib (600mg bid) with a standard dose Naproxen (500mg bid). | 24 healthy adults 18 to 55 years of age with ≥60% platelet aggregation in response to arachidonate and collagen prior to treatment. | 10 days | Celecoxib 600mg bid. | Naproxen 500mg bid, or Placebo. | • *Ex vivo* platelet aggregation in response to standard agonists:<br>Sign. reductions with Napr., not with Cele. or Placebo.<br>• Bleeding time:<br>Sign. increase with Napr., not with Cele. or Placebo.<br>• Serum $TxB_2$ levels:<br>Sign. reductions with Napr., not with Cele. or Placebo.<br>→ At supratherapeutic doses Cele. will not interfere with normal mechanisms of platelet aggregation and hemostasis. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 236 | Megeff et al., J Fam Pract. 2000 *funded by Pharmacia* | Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. | To answer the question, if Celecoxib does relief pain and inflammation in RA without the adverse GI effects of traditional NSAIDs. | 1149 patients, mean age 54 years, 73% of whom were female. All met diagnostic criteria for RA according to the American College of Rheumatology. | 12 weeks. | Celecoxib 100mg bid, 200mg bid, or 400mg bid. | Naproxen 500mg bid, or Placebo. | The majority withdrew because of treatment failure.<br>• All Cele. doses provided efficacy similar to Napr. and superior to Placebo.<br>• Number of responders:<br>Sign. more ein Cele. groups (39-44%; p<0.05) than Napr. group (36%; p<0.05).<br>• Maximum treatment effects apparent and sign. with Cele. by week 2 and sustained 12 weeks.<br>• Incidence of endoscopic ulcers:<br>Sign. less with Cele. vs Napr. (5.4% vs 26%; p<0.001).<br>• 1 clinically sign. ulcer complication occurred in a Naproxen-treated patient.<br>→ Recommandation:<br>Use of Celecoxib in high-risk patients. |
| 237 | Reddy et al., Cancer Res. 2000 | Preclinical study. Colon tumors were evaluated histopathologically. | To examine the dose-response effect of Celecoxib during initiation and postinitiation stages and the chemopreventive effects of high dose Celecoxib during promotion/ progression of colon carcinogenesis. | 5-week-old male F344 rats. | 52 weeks | Celecoxib 500, 1000, or 1500ppm. | - | • Sign. incidence and multiplicity inhibition during initiation and postinitiation stages in adenocarcinomas of the colon.<br>• With 1500 ppm sign. suppression of incidence and multiplicity during promotion/progression.<br>• Steady state plasma concentrationd increases with dose.<br>→ Suggestion: effective chemopreventive agent for secondary prevention of colon cancer in patients with FAP and sporadic polyps. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 239 | Emery et al., Lancet. 1999 *Supported by Searl* | Multicenter (132 centres in Europe, Israel, South Africa, Australia and New Zealand), randomized, double-blind, double-dummy, parallel group trial. | To compare the efficacy, safety and tolerability of long-term therapy with Celecoxib and Diclofenac. | 655 patients with adult onset of RA, with at least 6 months duration.<br>158 withdrawals.<br>Population representative of a general population of patients with RA.<br>(NSAID washout before study entry) | 24 weeks.<br>Assess-ment of analgesic activity and tolerability at baseline, every 4 weeks and at week 24.<br>GI safety assessment by upper-GI endoscopy within 7 days of the last dose. | Celecoxib 200mg bid (n=212). | Diclofenac SR 75mg bid (n=218). | • Cele. and Diclo similar in management of RA pain and inflammation.<br>• Gastroduodenal ulcer detection (more in *H pylori* pos. pat.):<br>15% Diclo. and 4% Cele. ($p<0.001$).<br>• Withdrawal for GI AE:<br>16% Diclo. and 6% Cele. ($p<0.001$).<br>• Less common AE included peripheral edema (3% vs 2%) and hypertension (2% vs 1%).<br>• 19% on Diclo. withdrew because of AE and 10% on Cele. ($p=0.001$).<br>• Mean systolic and diastolic BP fell about 1-2 mmHg and mean weight remained in each group.<br>• Creatinin and urea values remained normal.<br>• Liver function enzymes sign. increased with Diclo. and stood almost the same with Cele.<br>→ Cele. showed sustained anti-inflammatory and analgesic activity similar to Diclofenac, with lower frequency of UGI ulceration or GI AE and better tolerability. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 240 | Karim et al., J Rheumatol. 1999 *Searl* | Randomized, single-blind, 2 period crossover study. | To determine the effects of Celecoxib on the renal clearance and plasma pharmacokinetic profile of stable Methotrexate doses in patients with RA. | 14 adult female patients with RA taking a stable weekly dose of Methotrexate (5 – 15mg/week) for a minimum of 3 months. | 7 days | Celecoxib 200mg bid | Placebo | • Plasma PK profile of Metho.: No sign. change when Cele. or Placebo was coadministered.<br>• Mean $CL_{ren}$ of Metho. alone: 7.98±2.18L/h was virtually unchanged by coadministration of Celecoxib (7.94±1.61L/h) or Placebo (7.97±1.19L/h).<br>→ Cele. has no sign. effect on PK or $CL_{ren}$ of Metho. in patients with RA, also these results should be confirmed in prospective studies of elderly and renaly impaired patients. |
| 241 | Simon et al., JAMA. 1999 | Multicenter (79 sites in the US and Canada), randomized, double-blind, placebo-controlled trial. | To test wether Celecoxib has efficacy as an anti-inflammatory and analgesic with reduced GI tract mucosal damage compared with conventional NSAIDs in patients with RA. | 1149 patients aged 18 years or older with symptomatic RA. 60% of the patients completed the study. | 12 weeks with follow-up at weeks 2, 6 and 12 from September 1996 – February 1998. | Celecoxib 100mg bid (n=240), 200mg bid (n=235), 400mg bid (n=218). | Naproxen 500mg bid (n=225), or Placebo (n=231). | • All doseages of Cele. and Napr. sign. improved signs and symptomes of arthritis compared to Placebo.<br>• Maximum inflammatory and analgesic activity evident within 2 weeks and sustained throughout 12 weeks.<br>• Incidence of endoscopical detected ulcers:<br>- Not sign. different between Placebo (4%) and all Cele. dosages (100mg 6%, 200mg 4%, 400mg 6%; p<0.40).<br>- Naproxen (26%) sign. greater than either Placebo or Cele. (p<0.001).<br>• Overall incidence of GI tract AE:<br>19% Placebo, 28%, 25% and 26% for Cele. 100mg, 200mg and 400mg, and 31% for Naproxen.<br>→ All Celecoxib doses were effective in treatment of RA and did not affect COX-1 activity in GI tract mucosa. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 243 | Bensen et al., Mayo Clin Proc. 1999 *supported in part by Searl* | Multicenter (71 sites in the US and Canada), randomized, placebo-controlled, trial. | To compare the efficacy and safety of Celecoxib with those of Naproxen and Placebo in the treatment of OA of the knee. | 1003 patients, elder than 18 years (mean age 62), with symptomatic OA of the knee. | 12 weeks during August 5, 1996 – July 9, 1997. | Celecoxib 50mg bid, 100mg bid, 200mg bid. | Naproxen 500mg bid, or Placebo. | • Celecoxib:<br>- Sign. improvement in signs and symptomes of OA by all efficacy measures.<br>- Sign. pain relief within 2 days and maximum anti-inflammatory and analgesic activity evident within 2 weeks, sustained trough 12 weeks.<br>- All doses were effective compared with Placebo (50mg regimen was minially effective)<br>- 100mg and 200mg regimens were similar effective and the magnitude of improvement comparable to that with Napr.<br>• All doses of Cele. and Napr. were well tolerated.<br>→ Celecoxib is an effective approach for the treatment of OA. |
| 244 | Zhao et al., Pharmacotherapy. 1999 *supported by Searl* | Multicenter (71 sites in the US and Canada), prospective, randomized, double-blind, parallel-group trial. | To evaluate functional status of patients with signs and symptomes of OA of the knee after treatment with Celecoxib compared with Placebo and Naproxen. WOMAC index was used to measure functional status. | 1003 patients, elder than 18 years (mean age 62), with OA of the knee. | 12 weeks | Celecoxib 50mg bid, 100mg bid, 200mg bid. | Naproxen 500mg bid, or Placebo. | • 4 active treament gorups: Sign. better functional status compared to Placebo.<br>• Celecoxib 100mg: Sign. better improvement in pain scores compared to Placebo and Naproxen.<br>→ Celecoxib was better than Placebo and comparable with Naproxen in improving aspects of functional status in patients with OA. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 247 | McAdam et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1999 | Randomized, double-blind, placebo-controlled study. | To examine the effects of celecoxib on indices of COX-1 dependent platelet $TxA_2$ and on systemic biosynthesis of Prostacyclin *in vivo*. | 37 subjects, 22 females, aged 21 – 49 years. | - | Single dose Celecoxib 100mg, 400mg, or 800mg. | Single dose Ibuprofen 800mg, or Placebo. | • Ibuprofen sign. $TxA_2$ aggregation↓ (induced *ex vivo* by Arachidonic Acid and by collagen).<br>• Neither agent altered thromboxane-mimetic induced aggregation.<br>• Ibuprofen compared to Placebo:<br>Serum $TxB_2$↓ + urinary excretion of Tx-metabolite↓<br>• Celecoxib:<br>Modest but sign. inhibitory effect on serum $TxB_2$ 4hr after dosing.<br>Celecoxib + Ibuprofen:<br>Biochemical index of COX-2 activity↓ (endotoxin induced *ex vivo*) + urinary excretion of Prostacyclin metabolite↓<br>• No sign. diff. between doses of Cele. on COX-2 inhibition.<br>→ Platelet COX-1 dependent aggregation is not inhibited by Celecoxib up to 800mg.<br>→ Comparable COX-2 inhibition by Cele. and Ibu. after acute dosing.<br>→ COX-2 is a major source of systemic Prostacyclin biosynthesis in healthy humans. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 248 | Simon et al., Arthritis Rheum. 1998 *supported by Searl* | 4 phase II preliminary studies.<br>A 2-week OA efficacy trial, a 4-week RA efficacy trial, a 1-week endoscopic study of GI mucosal effects, and a 1-week study of effects on platelet function. | To investigate the efficacy and safety of Celecoxib, an anti-inflammatory and analgesic agent, that is not expected to cause the typical GI, renal and platelet-related side effects associated with inhibition of COX-1 enzyme. | Patiens with OA, patients with RA, healthy subjects with normal upper GI mucosa confirmed by endoscopy, and healthy subjects with normal physical examination and laboratory test results. | 2-week OA, 4-week RA, 1-week endoscopic and 1-week platelet function study. | Celecoxib 40mg, 200mg, and 400mg bid. | Placebo | • The 2 arthritis trials: Identification of dosage levels effective in treating signs and symptoms of arthritis, that were distinguishable from Placebo on standard arhtitis scales.<br>• Upper GI endoscopic study: 19% developed gastric ulcers with Naproxen 500mg bid, no ulcers with Celecoxib or Placebo.<br>• Study of platelet effects: No meaningful effect of Celecoxib on platelet aggregation or $TxB_2$ levels, Aspirin caused sign. decrease in 2 of 3 platelet aggregation measures and $TxB_2$ levels.<br>→ In all 4 trials Celecoxib was well tolerated, with a safety profile similar to Placebo.<br>→ Celecoxib achieves analgesic and anti-inflammatory efficacy in arhtritis without showing any evidence of 2 of the toxic effects of COX-1 inhibition associated with NSAIDs. |

## Table III: Case Reports

| Pfizer GmbH Celecoxib® | | Summary of Case Reports | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ref.** | **Investigator J. Title (Year) (Sponsor)** | **Patient** | **Treat-ment Durati on** | **Celecoxib Dosage** | **Histrory** | **Concomitant Medication** | **Symptoms and Laboratory Observations** | **Results** |
| 4 | Coulter et al., BMJ. 2003 | 81 year old man<br><br>78 year old man | 3 weeks<br><br>2 days | 100mg/d<br><br>50mg/d Rofecoxib | Weekly eye drops for blepharitis, normal BP.<br><br>Serum cholesterol < 4mmol/l and normal BP. | Eye drops containing: Sulfacetamide Prednisolone Phenylephrine<br><br>Diltiazem SL 90mg bid Atorvastatin 10mg/d Aspirin 100mg/d | Central loss of vision for a few hours after each dose Cele. → **Acute Temporary Visual Impairment**<br><br>Blurred vision → **Acute Temporary Visual Impairment** | 5 further reports of visual disturbance with Cele. from general practioneers are described. Use of Cele. and Rofe. is associated with temporary visual impairment. This effect has also been reported with conventional NSAIDs. |
| 26 | Bandyo-padhyay D., Clin Exp Dermatol. 2003 | 57 year old woman | 7 days | 200mg/d | - | None within 2 months prior to the onset of the rush. Past history of several sulfonamide ingestions, but without any adverse drug reaction. | Rash with redness and intense burning sensation on the abdomen (with a central blister) and forearm. → Clinical diagnosis of **Fixed Drug Eruption** induced by oral Celecoxib (occlusive patch test with 20% Cele. in white petrolatum was negative). | FDE is a common, distinctive and specific cutaneous reaction induced by drugs. This is possibly the first case with Cele. The incidence of Fixed Drug Eruption depends on frequency of the agents use. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28 | Mantry et al., J Clin Gastroenterol. 2003 | 87 year old man | 5 months | 200mg once or twice a day | Hypertension, trigeminal neuralgia, osteoarthritis, benign prostatic hypertrophy, diabetes mellitus on dietary control, diverticulitis and chronic peptic esophageal stricture. 6 months before the patients switched from Rofe. to Cele. for trigeminal neuralgia. Noncontributory family history, no smoking or drinking. | Gabapentin<br>Multivitamins<br>Rabeprazole 20mg/d<br>Enalapril | Dysphagia and odynophagia. Upper Endoscopy revealed **Severe Desquamative Esophagitis** caused by Celecoxib and aggravated by reflux and achlorhydric gastric contents after dilatation of the stricture. | After extensive clinical use of COX-2 inhibitors, AE in the GI tract are reported with increasing frequency.<br>This is the first report of severe esophagitis caused by Celecoxib. |
| 29 | Poza-Guedes et al., Rheumatology (Oxford). 2003 | 68 year old woman | 2 weeks | 200mg/d | Hypercholesterol-aemia, hypertension and gonarthrosis. No history of atopy or drug allergy.<br>No evidence for liver or kidney failure. | Atorvastatin<br>Telmisartan<br>Piroxicam → replaced by Celecoxib due to gastric dyspepsia | Generalized arthromyalgias and a non-itching micropapular skin exanthema with central distribution associated with malar rash.<br>→ **Drug Induced Lupus** (DIL) associated with Celecoxib | Prick and patch skin testing with Cele., Rofe., and Nimesulide. → Neg. oral challenge test with incr. doses Cele. up to 200mg every 24h for 3 days. → Symptom development 3h afer the last provoking dose.<br>→ DIL should be suspected in patients without history of autoimmune disease, who develop symptoms or signs similar to those of SLE in association with drug treament.<br>Pathogenesis of DIL is not well understood.<br>To the authors' knowledge this is the first case of DIL associated with Celecoxib. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 32 | Gagnon et al., J Allergy Clin Immunol. 2003 | 49 year old man | 3 sepe-rate oc-casions. | - | No previous history of drug allergy.<br>He had never taken any sulfonamide-containing medication. | Naproxen (for joint pain), but switch to Cele. to avoid side effects. | Reactions within 30 – 60 min. after drug intake. On the third occasion: facial angioedema, diffuse pruritus, respiratory distress, loss of conciousness and a systolic BP of 60mmHg with a radial pulse undetectable.<br>Selective Celecoxib-asscocated **Anaphylactoid Reaction**. | Separate oral challenges with Rofecoxib (doses from 0,1-12,5mg), Trimetoprim (20, 50 and 100mg) and Trimetoprim-sulfonamide combination (0.2, 2, 20, 200, 400mg and full dose). → Not any AE.<br>• Anaphylactic / anaphylactoid reaction not necessarily due to COX-2 inhibition.<br>• Cross-reactivity between NSAIDs and COX-2 inhibitor is rare.<br>• Hypersensitivity not related to sulfonamide allergy.<br>• Demonstration of a low prospensity for cross-allergenicity with sulfonamides. |
| 33 | Fradet et al., Ann Med Interne (Paris). 2003 | 69 year old woman | 9 days | - | Historiy of lumbalgia and auricular fibirllation. | Verapamil 240mg/d Dextromethorphane / Paracetamol started at the same time as Celecoxib | 40°C fever, toxic skin reaction and liver involvement.<br>→ **Hypersensitivity to Celecoxib** | Examination revealed no infectious cause for AE. With hospitalization Dextromethorphane / Paracetamol and Cele. was stopped. The underlying cause in this case could have been either Celecoxib's sulfa moiety or an metabolic interaction between Cele. and Dextrometorphane via CYP2D6. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 37 | Stoner et al., J Am Geriatr Soc. 2003 | 64 year old, black man | 2 weeks + 7 days after Cele. disc. | - | Bipolar schizoaffective disorder, diabetes mellitus, hyper-cholesterolemia, deep venous thrombosis, history of colon and bowel obstruction, OA, anemia, benign prostatic hypertrophy, and status post-hemicolectomy with colostomy. | Chlorpomazine 500mg/d<br>Risperidone 2mg<br>Pioglitazone 30mg/d<br>Gemfibrozil 600mg/d<br>Ranitidine 150mg bid<br>Tamsulosin 0.4mg /d<br>15 units Insuline<br>Vitamin E 400mg tid<br>Warfarin 4mg/d | Extreme elevations in prothrombin time (PT) and international normalized ratio (INR). 7 days after Cele. discontinuation the levels were still increasing.<br>→ Possible **Interaction** between **Celecoxib** and **Warfarin** | An open-labeled, placebo-controlled study in healthy subjects concluded no interactions between Celecoxib and Warfarin. But Cele. or Rofe. associated elevations in PT and INR have been reported.<br>→ Discontinuation of Cele. and reinstitution of Warfarin at 3mg/d resulted in normal ranged PT and INR. But this report does not provide absolute evidence that Celecoxib and Warfarin in combination increase risk of elevating PT or INR.<br>→ Importance of monitoring. |
| 40 | Slordal et al., Br J Clin Pharmacol. 2003 | 58 year old woman | 5 days | 400mg bid | - | Lithium 210mg/d<br>Sertralin 100mg/d<br>Levomepromazin 25mg/d<br>Esomeprazol 20 mg/d<br>Tibolone 2.5mg/d<br>Ibuprofen 400mg (as needed up to four times daily) | Nausea, abdominal pain, drowsiness, irregular bradycardia and hypertension. 5-fold increase in serum-Lithium conc., approximately 3-fold increase in serum creatinin.<br>→ **Interaction** between **Celecoxib** and **Lithium** | Lithium intoxication due to compromised renal function, provoked by Celecoxib. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 48 | Markowitz et al., Clin Nephrol. 2003 | 78 year old woman | 7 months | 200mg bid | History of OA and RA, hypertension for 22 years, smoking (disc. 15 years prior), chronic obstructive pulmonary disease. | Ethinylestradiol 0,01 mg qd<br>Lorazepam 0,25mg qd<br>Furosemide 40mg qd<br>Methylprednisolone 4mg qd<br>Ipratropiumbromide MDI (metered dose inhaler)<br>Calciumcarbonate 600mg/d | Periorbital and lower extremity edema.<br>Renal biopsy → **Membranous Glomerulopathy** | The authors report the first cases with acute interstitial nephritis and membranous glomerulo-pathy following Celecoxib treatment. → Meachnism by which both, COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs can produce these patterns of renal toxicity remains to be elucidated. |
| | | 71 year old man | 10 months | 100mg bid | Hypercholersterol-emia, esophagitis, hiatal hernia and OA. | Esomeprazole 40mg qd<br>Metoclopramide 10mg tid | Generalized weakness, nausea and poor appetite.<br>Renal biopsy → **Acute Interstitial Nephritis** | |
| 53 | Akhund et al., Arch Intern Med. 2003 | 61 year old woman | - | 200mg bid | History sign. for glaucoma laser surgery.<br>Naproxen was discontinued secondary to heartburn and replaced by Celecoxib in 1999. | Leflunomide<br>Methotrexat<br>Folic Acid<br>Acetaminophen<br>At presentation Naproxen as needed.<br>No OTC NSAIDs or herbal supplements. | 03. and 08.2000 right flank pain and haematuria.<br>Abdominal computed tomography → right renal cyst → cystoscopy in August 2000 → **Renal Papillary Necrosis** | Renal papillary necrosis most likely caused by Cele., because the patient had no other conditions (chronic urinary tract infection, diabetes mellitus, vasculitis, urinary tract obstruction, dehydration) and none of her other medication has been linked with this condition.<br>Renal papillary necrosis induced by NSAIDs is well recognized and is now listed as rare AE with Celecoxib. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 65 | Handler J., J Clin Hypertens (Greenwich). 2003 | 59 year old woman | | 200mg QD | 12 year history of hypertension, BP increase for the previous 6 months and was refractory to additional Clonidine and Felodipine. | Hydrochlorothiazide<br>Acetaminophen<br>Clonidin<br>Felodipine<br>Various herbal drugs for arthritis, including a ginger root formula. | Examination revealed overweight, BP 182/94mHg, pulse100bpm, ankle edema.<br>→ **Drug Induced Hypertension** | Removel of Cele. and herbal formula → after 3 weeks BP 138/86mmHg.<br>Removel of Felodipine → resolution of edema and palpitations → Clonidine discontinuation.<br>The author consideres Celecoxib removal as the most reasonable cause for reversibility of the hypertension. |
| 68 | Knoppert et al., Pharmacotherapy. 2003 | 40 year old, breast feeding woman | 4 doses | 100mg | Emergency surgery to remove a gangrenous appendix. | After surgery i.v.:<br>Cefazolin 1g/8h<br>Metronidazole 500mg/12h<br>Metoclopramid 10mg/6h<br>i.m. Morphine 5.0-7.5mg/3h<br>Acetaminophen 975mg/6h<br>Ranitidin 150mg bid<br>Levothyroxine 75µg/d<br>Celecoxib 100mg bid | **Breast milk concentrations of Celecoxib.** | Breast milk samples were analysed:<br>c[Celecoxib]=133ng/ml (approximately 5h after dosing)<br>$t_{1/2}$ = 4.0-6.5h<br>First pulished case report of Celecoxib in human breast milk, with initial informations. |
| 73 | Nind et al., Intern Med J. 2002 | 74 year old man | 3 weeks | 200mg/d | Transurethral prostata resection.<br>No known drug allergies particularly not to sulfonamides.<br>OA of the spine and knees. | No other medication. | Epigastric pain, diarrhoea, vomiting and abdominal distension.<br>Amylase 765U/L, lipase 2111U/L.<br>→ **Acute Pancreatitis** | Given that this patient had no other risk factors the cause for acute pancreatitis is presumably Celecoxib.<br>Idiopathic pancreatitis cannot be excluded (unusual first episode age of 74). |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 75 | Jordan et al., Rheumatology (Oxford). 2002 | 69 year old woman | 7 days after re-intro-duction | 200mg/d | Cele. for 1 week. Reintroduction approximately 10 days later.<br>History of granulosa cell ovarian cancer starting 6 years ago. No previous rash or leg ulceration, or known allergies to sulfonamides. | Recently completed six cycles of Paclitaxel and Carboplatin successful.<br>Warfarin because of post-operative deep-vein thrombosis. | Maculopapular rash affecting both lower legs and feet. → **Allergic Vasculitis** | Recovery after withdrawal of Celecoxib and temporal relationship → Celecoxib associated allergic vasculitis.<br>Cutaneous vasculitis is a rare but may be under-reported complication with NSAIDs. |
| 77 | Crawford et al., South Med J. 2002 | 67 year old men | 14 days | 600mg/d for OA | Influenca vaccine-induced cellulitis.<br>Hyperlipidemia, hypertension, artery disease, with angioplasty, artherectomy and stent placement within the past 6 months. | Aspirin 81mg/d<br>Glucosamine 500mg<br>Niacin 3g/d<br>Simvastatin 10mg qhs<br>Vitamin E<br>Mulivitamin supplement | Gastric erosion, ulceration and sign. GI hemorrhage. → Celecoxib induced **Upper GI Hemorrhage and Ulceration** | 1. Supratherapeutic doses Celecoxib may have inhibited both COX isoforms leading to the symptoms.<br>2. Underlying stress gastritis/duodenitis, where COX-2 should have been producing repair PGs and when inh. resulted in GI hemorrhage.<br>→ Caution: COX-2 inh. too can cause erosions and ulcerations. |
| 82 | Alper et al., Am J Kidney Dis. 2002 | 59 year old black men | 1 year | 100-200mg/d | Type 2 diabetes mellitus and degenerative joint disease in the knee. No history of retinopathy or neuropathy. 7 months before presentation no microalbuminuria and serum creatinine of 0.9mg/dL.<br>Weight gain of 22kg over the last 2 months. | Glipizide 5mg/d | For 1 month progressive lower extremity edema and mild abdominal pain. Serum urea↑, creatinin↑and renal biopsy revealed → **Nephrotic Symdrome** and **Acute Interstitial Nephritis** accociated with Celecoxib | Sudden development of severe nephrotic syndrome is not typical of diabetic nephropathy, particular when not associated with retinopathy.<br>Risk factors for this form of nephropathy have not been well defined, other than duration of use. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 93 | Beck et al., Gastrointest Endosc. 2002 | 79 year old man | - | 200mg bid | - | Aspirin 325mg/d | Fatigue since treatment with Cele. Lower GI bleeding, numerous vascular lesions involving skin and lip. → **Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome** | Treatment with Aspirin and Celecoxib was discontinued and after multiple transfusions the patient was discharged. |
| 96 | Gunja et al., Intern Med J. 2002 | 64 year old woman | 3 months | 200mg bid | Long history of schizoaffective disorder. Prior to Celecoxib introduction serum Lithium levels had been checked regularly for the previous 12 months and maintained between 0,4 – 0,6mmol/L. | Lithium 250mg mane + 500mg nocte Risperidone 1,5mg/d Venlafaxine 75mg mane + 37,5 nocte | Examination revealed acute confusion, moderate dehydration, nystagmus and lateral gaze, a coarse tremor and normal tendon reflexes. → Lithium toxicity resulting from a potential **Interaction** between **Lithium and Celecoxib** | • Rehydration and cessation of Lithium and Celecoxib. → Patient's neurological status returned to normal. • Lithium toxicity from interaction with NSAIDs is well recognized. • Cele. reduces renal Lithium clearance in salt-depleted volunteers, due to transient impairment of GFR. In healthy subjects mean Lithium plasma levels are elevated 17% with concomitant Cele. compared to Lithium alone. → 3-months lag time leaves room for other causative factors. → Caution when prescribing Cele. to patients maintained on Lithium. → Close monitoring. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 100 | Berger et al., Pharmaco-therapy. 2002 | 81 year old woman | 17 days | 200mg/d | Hypertension, chronic leg rash, OA.<br>No known allergies. | Amlodipine 10mg/d<br>Intermittent oral Prednisolone 5mg/d | 3 days of painful generalized desquamating rash<br>→ **Toxic Epidermal Necrolysis** | Toxic epidermal necrolysis is predominantly a drug-induced reaction.<br>Here the temporal relationship between starting Celecoxib and onset of symptoms suggests this drug as responsible. |
| 107 | Alegria et al., Ann Intern Med. 2002 | 49 year old man | 15 days | 200mg/d | Alcohol cirrhosis, ascites 6 months earlier,<br>diagnosis of chronic hepatic disease, previous contact with hepatitis B virus.<br>Patient remained clinically well. | Althiazide<br>Spironolactone<br>Oxazepam<br>Tiapride<br>Lactitol<br>Vitamins and Minerals | Development of jaundice, fatigue and choluria after starting Celecoxib.<br>→ Biopsy proven **Cholestatic Hepatotoxicity** | The patient's history strongly suggests Celecoxib induced cholestasis. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 108 | Pathak et al., Ann Pharmacother. 2002 | 76 year old woman<br><br>81 year old woman<br><br>43 year old man | 3 days<br><br>3 days<br><br>4 days | 100mg/d<br><br>200mg/d<br><br>200mg/d | Familial and personal history of long QT syndrome.<br><br>-<br><br>Mild untreated hypertension, asymptomatic ventricular premature beats, glaucoma, acute rhinitis. | Dual-chamber pacemaker<br>Propranolol 160mg/d<br><br>-<br><br>Timolol (intraocular)<br>Cetirizin<br>Acetaminophen<br>inhaled Dexamethasone<br>inhaled Framycetin and Polymyxin B<br>transdermic Ketoprofen | Syncope with **Torsade de Pointes** (**TdP**) → cardiac intensive care<br><br>Intermittent long QT syndrome with short runs of **TdP** (Qtc 420ms, QT interval 500ms).Sinus bradycardia.<br><br>Hospitalization for 2 recurrent episodes of syncope → **TdP** | According to the Naranjo probability scale, the likelihood that Celecoxib caused the adverse reactions was rated as possible in the 2 women. The likelihood that Cele. caused the adverse reaction was judged as possible in the 43 yr old man, as TdP disappeared and didn't recur after Cele. discontinuation.<br>→ Cele. might possibly reveal or induce QT-related diseases and should thus be used with causion in patients at high risk for developing TdP.<br>→ Pharmacodynamic and safety studies should be performed to understand this unexpected cardiac event. |
| 110 | Gscheidel et al., Hautarzt. 2002 | 76 year old woman | 8 days | | No history with allergic reactions. Hypertension, OA of the knee, hyperuricemia, gastric ulcer, renal cell carcinoma with nephrectomy. Some years before Diclofenac in combination with Omeprazol was well tolerated. | Candesartan<br>Cilexetil<br>Furosemide<br>Uradipil<br>Colchizin<br>4 weeks before: Angioszintigraphy with Technetium-Methylen-Diphosphonate.<br>As pain therapy with Paracetamol and Dextro-propoxyphen was inefficient she received Celecoxib + Omeprazol. | **Cutaneous Vasculitis** of both lower legs.<br>Histologic evidence for cytoclastic vasculitis. | Possible AE described with Omeprazol: Exanthem, urticaria and rare cases of vasculitis.<br>3 weeks after discontinuing Celecoxib and Omeprazol symptoms receded.<br>In this case Celecoxib is considered as the most possible cause for the AE. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 116 | Rego et al., Med Clin (Barc). 2002 | 87 year old woman | 1 week | - | 3 years history of arterial hypertension, aggravation with Verapamil and Enalapril. Diminished GFR due to advaced age. | Verapamil<br>Enalapril<br>Calciumgluconat<br>Insulin<br>Isoproterenol<br>Dopamine | $K^+$ 8 mmol/L in urine.<br>→ **Hyperkalemia** | In this case hyperkalemia is probably caused by the concomitant use of ACE inihibitors and Celecoxib.<br>→ The effect of long-term Celecoxib administration and it's interaction with ACE inhibitors remains to be examined in the elderly population. |
| 117 | Henao J. et al., Am J Kidney Dis. 2002 | 73 year old black woman | Con-tinuous use 4 weeks before presen-tation. | 200mg/d | Type 2 diabetes mellitus, hypertension, degenerative joint disease. | Celecoxib for more than 1 year on intermittent basis.<br>Glipizid 10mg/d<br>Metformin 500mg/d<br>Valsartan 80mg bid | Serum creatinin 0,7mg/dL, BP 177/86mm Hg, pulse 95 beats/min, respiratory rate 16 breaths/min, temperature 36,1°C, hemodynamic changes, hyperkalemia, mild hydronephrosis.<br>→ **Acute Interstitial Nephritis** | Reversible acute renal failure with acute interstitial nephritis, probably caused by Celecoxib.<br>Frequency of this reaction is unknown and can be established only by further studies. |
| 126 | Ernst et al., Pharmacother apy. 2002 | 57 year old man | 25 days | 200mg/d | Previously undocumented sulfa allergy.<br>History of hypertension, diabetes mellitus type 2, gastroesophageal reflux disease, OA and constipation.<br>Patient did not take Celecoxib 5 days earlier since the rash occurred. | Atenolol 100mg/d<br>Hydrochlorothiazide 25mg/d<br>Glyburide 5 mg/d<br>Docusate Sodium 100mg/d<br>Ranitidin 300mg bid | Allergic skin reaction and difficulty in breathing secondary to throat swelling.<br>Similar reaction 3 weeks after the patient reintroduced Hydrochlorothiazide and Glyburide.<br>→ Celecoxib induced **Erythema Multiforme** with **Glyburide** (Glibenclamide) **Cross-Reactivity**. | → Important for clinicians to obtain a careful history and perform a thorough medical evaluation in all patients receiving sulfonamides and their derivates, to prevent a potentially life-threatening allergic reaction. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 127 | Mehandru et al., Thorax. 2002 | 78 year old man | 4 months | - | Chronic airway obstruction. Past medical history notable for coronary artery disease, atrial fibrillation, and iron deficiency anaemia. | Sulfasalazine Hydrochloroquine (for the past 4 years) | 5 days history of severe shortness of breath, cough, and decreased exercise tolerance. → Chest radiograph and biopsy showed migratory pulmonary infiltrates. → **Acute Eosinophilic Pneumonia** | Antibiotic treatment unsuccessful, steroids and discontinuation of Sulfasalazin and Celecoxib resulted in clinical improvement. Adverse Reaction either to Sulfaslazine or to Celecoxib, although such hypersensitivity to Cele. has not previously been reported. → Patient remains symptom free with Hydochloroquine for his RA. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 131 | Piovesan et al., Cephalalgia. 2002 | 76 year old woman | - | 100mg/d and after 1 week 100mg bid. | Hypertension, hypothyroidism, dislipidemia, ischemia in the left median cerebral artery theritory, episodic tensional-type headaches, generalised brain atrophy and stenosis. Intense calcification of coronary arteries. | ACE-inhibitor<br>L-Thyroxin<br>Nivarstatin<br>Phenprocoumon | **Idiopathic Stabbing Headache** (ISH) secondary to cerebrovascular disease **treated successfully with Celecoxib**. | Cele. 100mg/d was decided, because patient was on anticoagulant therapy → partial relief of her symptoms.<br>72 hours after Cele. 100mg bid the patient became asymptomatic for ISH. 6 days after withdrawing Cele. the symptoms reappeared. |
| | | 72 year old man | - | 100mg bid | Hypertension, chronic hypodense lesion in the middle cerebral artery territory. History of 3 episodes of transient ischemic attacs. Smoking cigarettes for 30 years. | β-Blocker<br>Phenprocoumon | Transient left side hemiparesis for 18h. **ISH successfully treated with Celecoxib**. | Cele. was prescribed for treatment of ISH. After 6 days the patient became asymptomatic.<br>After 60 days Cele. was withdrawn → ISH reappeared. After reintroduction the patient became asymptomatic again. |
| | | 66 year old woman | - | 100mg bid | Hypertension, tension-type headaches.<br>Active smoker until suffering from a stroke.<br>Cerebrovascular disease. Sudden loss of muscle tension on the left body side.<br>Full left-side hemiparesis with thermal and painful hypoesthesia. | ACE-Inhibitor | **Headaches successfully treated with Celecoxib**. | After 2 weeks Cele. the patient became asymptomatic.<br>Interruption of Cele. did not cause reoccuring headaches.<br><br>→ Good ISH response to COX-2 inhibitors is in accordance with previous reports of Indomethacin responding headaches.<br>→ Low side effects of Coxibs places them as safe therapeutic option in this type of headache. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 138 | Schneider et al., Lancet. 2002 | 52 year old man | 8 days | 200mg/d for cervico-brachial neuralgia | Despite maximum care support the pat. died 8 days after admission to hospital. | - | Fatal acute multiple organ failure presumably after diffuse allergic vasculitis with diffuse necrotic purpurea.<br>Fatal **Allergic Vasculitis.** | Although no conclusive proof Cele may trigger such reaction with 2 possible mechanisms:<br>- Allergic reaction linked to chemical structure, or<br>- Inhibition of endothelial Prostacycline synthesis resulting in a prothrombotic state. |
| 140 | Grob et al., Allergy. 2002 | 56 year old woman | 30 min. after one 200mg dose after 2 months inter-ruption. | > 60 doses Celecoxib 200mg for coxarthritis within 3 months. | Nonatopic, episode of rhinitis and itching of the thoat after taking Indomethacin. | Celecoxib together with Multivitamin tablet. | Life-threatening anaphylactoid reaction with urticaria, angioedema, bronchospasm and vomiting → Celecxoib induced **Anaphylaxis** | Skin scratch tests with Cele., other NSAIDs and Multivitamin compound were negative. On day 2 of oral provocation test with rising doses Cele. the patient reacted. |
| 141 | Galli et al., G Ital Nefrol. 2002 | 70 year old woman | 16 days | 200mg bid | Chronic liver disease, heart failure and chronic renal failure. | Furosemide 50mg/d<br>Hydrochlorothiazide / Amiloride 50 / 5mg/d<br>Folic Acid 10mg/d | Reversible **Acute Renal Failure** following therapy with both, Ketorolac (10mg tid; after 4 days) and Celecoxib. | COX-2 products play a physiological role in many tissues and organs, including the kidney.<br>→ In patients at risk the renal AE of NSAIDs and COX-2 inhibitors could be the same due to the similar physiological role of COX-1 and COX-2 dependent PGs. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 146 | Am J Clin Dermatol. 2002; Fye et al., J Am Acad Dermatol 2001 | 57 year old man | 1 week, for bursitis. | 100mg bid | - | - | Skin lesions involving the hands, neck, legs, perianal and nasal areas.<br>→ **Sweet's Syndrome (SS)**, a cutaneous drug reaction. | First report of SS with Celecoxib.<br>After Celecoxib discontinuation and Prednisone administration the symptoms improved within 72h.<br>2 reported cases of SS associated with Trimethoprim-Sulfamethoxazole → sulfa-moiety responsible for the onset of SS. |
| 149 | Skowron et al., Dermatology. 2002 | 66 year old man | 2 weeks | - | Genetic hemochromatosis. Chronic arthritis of the ankles and the right hip. | - | Cutaneous features of allergic vasculitis on the feet and ankles.<br>Skin biopsy: leucocytoclastic vasculitis. → **Cutaneous Vasculitis** | This is the first reported case of cutaneous vasculitis related to Celecoxib.<br>Cutaneous vasculitis due to NSAIDs is rare. The sulfonamide component of Cele. could perhaps explain the cutaneous side effects observed with it. |
| 150 | Neff et al., J Am Board Fam Pract. 2002 | 55 year old woman | 4 days | 100mg bid | Hypertension, poorly controlled diabetes, arthritis, and dyspepsia. | Amitriptylin<br>Glyburide 5mg<br>comb. human Insulin<br>Lisinopril 10mg<br>Acetaminophen 500mg intermittently<br>7 days before presentation:<br>Clarithromycin 500mg bid<br>Amoxicillin 1g<br>Lansoprazole 30mg<br>for persumed *H. pylori* peptic ulcer disease.<br>No alcohol or other substances. | **Acute Manic Psychosis** most likely induced by triple therapy for *H. pylori*.<br>No evidence of infection, substance abuse, or hypoglycemia. | SAEs from Insulin, Glyburide, and Lisinopril are unlikely.<br>Literature review failed to find psychiatric complications due to Celecoxib and Lansoprazole.<br>Mechanism of psychotic effect might relate to elevated levels of Amitriptyline caused by CYP450 inhibition by Clarithromycin.<br>→ Probability of drug interaction increases with increasing number of mediactions. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 156 | Fisher et al., Ann Pharmacother. 2001 | 86 year old woman | 3 weeks | 200mg/d | Paroxysmal atrial fibrillation, heart failure, OA, peptic ulcer disease, chronic airway limitation. Surgery for bowel and brast carcinoma. | Starting Clopidogrel at the same time as Celecoxib. | Headaches and left hemiparese. Computed tomography detected **Intracerebral Hemorrhage** following possible **interaction** between **Celecoxib** and **Clopidogrel**. | Patient recovered fully after both drugs were discontinued. First case describing this possible interaction (→ Possibly CYP2C9 mediated PK interaction). But it appears to be a rare event with either Cele. or Clopidogrel. → Coadministration of Cele. and Clopidogrel may increase hemorrhagic potential in older people. |
| 159 | Smiles J et al., Intern Med J. 2001 | 67 year old man | 72h post-oper-ative | 200mg every 12h | Mild hypertension. | Cilazapril 2,5mg/d<br>Postoperatively prophylactic single doses:<br>Amoxicillin/Clavulansäure<br>Morphine<br>Anti-Emetics | Urine output of 15-20mL/h, sodium and water retention. Persistant postoperative **Oliguria** induced by Celecoxib. | COX-2 inhibitors contributed sign. to oliguria. Removal of ACE inhibition following surgery may have also contributed, but it is impossible to quantify the potential role that this may have played. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 162 | Kelkar et al., J Rheumatol. 2001 | 67 year old woman | 2 weeks | 200mg/d | NSAID idiosyncrasy, no allergy to sulfa drugs, no other alergies or insect bites and no other triggers apart from newly added Cele. | - | Throat constriction, angioedema of the face and generalized rash. → **Urticaria and Angioedema** | Symptoms resolved in 4 days after Celecoxib discontinuation. |
| | | 69 year old woman | 7 days | 100mg bid | Angioedema from NSAIDs, including Aspirin, but no allergy to sulfa drugs. | Multivitamines. | (Similar reaction like 67 year old woman). → **Urticaria and Angioedema** | Symptoms resolved in 5 days after Celecoxib discontinuation. |
| | | 30 year old woman | 3 months for non-specific joint pain. | 200mg/d | No history of NSAID idiosyncrasy including ASA, or sulfa drugs, no allergy to NSAIDs or sulfa drugs and no history of rhinitis, asthma or atopic problems. | - | Generalized urticaria, swelling of the tongue, throat and hands. → **Urticaria and Angioedema** | Symptoms resolved in 3-4 days after Celecoxib discontinuation and reappeared within 24h when Cele. was restarted on 2 subsequent occations. Rofecoxib 12,5mg/d produced similar reactions. → Anaphylactoid reactions as side effects. → Awareness of possible cross reactivity between Cele. and Rofe. |
| 168 | Habki et al., Ann Med Interne (Paris). 2001 | 56 year old woman | 2h after Cele. and 30min after Nor-amido-pyrine | 200mg | Noninsulin dependent diabetes mellitus, shoulder and back pain. | Diclofenac Piroxicam rectal Noramidopyrine | Generalized erythema and abdominal pain → **Anaphylactic shock** associated with Celecoxib. | Cutaneous tests with Noramidopyrine were negative. In this case the only risk factor found was former NSAIDs use. Allergic reactions with Cele. are rare and are more frequent in patients with hypersensibility to sulfonamides. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 171 | Fye et al., J Am Acad Dermatol. 2001 | 57 year old man | 1 week | 100mg bid for bursitis of the right shoulder. | No previous medical problems, no known drug allergies. The patient challenged himself with a second course of Celecoxib, what resulted in rapid exacerbation of his lesions. | No other medications. | Tender pustulopapular lesions on the dorsal aspects of the hands, neck and legs and histopathologic examination revealed **Sweet's Syndrome**. | To the author's knowledge this is the first report of SS associated with COX-2 inhibitors. Drug induced SS is not common. There is a single a report for the onset of Sweet' S. in 2 patients taking Trimethoprim-Sulfa-methoxazole.<br>→ Increased likelihood of allergic reaction to Celecoxib in patients with a history of sulfa drug allergies. |
| 173 | Nachimuthu et al., Postgrad Med J. 2001 | 67 year old woman | 7 days | 100mg bid | Hypertension, type 2 diabetes mellitus, class II congestive heart failure (according to New York Heart Association), myocardial infarction, anemia, GI bleeding secondary to peptic ulcer disease, OA and bilateral knee joint replacement. | Enalapril 10mg/d<br>Metoprolol 100mg/d<br>ISMN 60mg/d<br>Furosemide 40mg/d<br>Iron Sulphate 975mg/d<br>Vitamin C 500mg/d | Severe upper right abdominal pain, with 38,8°C temperature.<br>→ **Acute Hepatocellular and Cholestatic Liver Injury**. | Non-drug related causes for liver injury, like viral hepatits A, B, C, biliary pathologies and shock liver have been excluded. Signs and symptoms dissapeared within 2 weeks after Cele. disc. Findings were consistent with drug induced hepatotoxicity.<br>→ Possibility of serious liver injuries with the use of COX-2 inhibitors<br>→ Cautionary use if they are coadministered with other hepatotoxic agents, or in patients underlying liver disorders. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 174 | O'Beirne et al., BMJ. 2001 | 54 year old woman | 2 days | 200mg/d | After 4 days Cele. development of generalized pruritus. With discontinuation pruritus resolved. 1 week later Celecoxib was restarted. No risk factors for viral hepatitis. | Iphagula Husk (ispagula semen = indian dyentery agent) Alverine Citrate | Sacroiliac pain, after 2 days dark urine and increasing pruritus, after 5 days jaundice. → **Cholestatic Hepatitis** | After withdrawal of all medication symptoms approved and liver function improved. Temporal relation between Cele. intake and hepatoxicity strongly suggests an association. Nimesulide (COX-2 inhibitor) has been reported to cause fulminant hepatic failure. Cele. has been associated with hepatitis and pancreatitis, not yet cholestatic hepatitis. |
| 175 | Graham MG., Ann Intern Med. 2001 | 57 year old woman | 10 months | 200mg/d, appoximately 3 weeks before symptoms occurred 400mg/d | - | - | Edema and elevated BP (160/110mmHg), elevated creatinin and blood urea nitrogen levels. → **Acute Renal Failure** related to high dose Celecoxib | A MedLine search revealed that all NSAIDs seem to share nephrotoxic side effects (decreased $Na^+$ excretion, $K^+$ secretion and renal perfusion), that data suggest COX-2 inhibitors also to affect renal PGs synthesis and that renal effects also include renal failure and are dose related. |
| 176 | Perazella MA et al, Am J Med. 2001 | 5 elderly, female patients with several risk factors for NSAID induced nephrotoxicity, 69 to 83 years of age. | 6 to 21 days | 3x 200mg/d,, 1x 50mg/d and 1x Rofecoxib 25mg/d. | Risk factors for NSAID induced nephrotoxicity, including chronic renal insufficiency, cardiac disease with impaired ventricular function, diabetes mellitus, vascular disease, hypertension and volume-depleted states. | Different medication for the treatment of existing diseases, including diuretics and ACE inhibitors. | **Acute Renal Failure** and electrolyte disturbances. No deaths, all patients returned to baseline renal function within 3 days – 3 weeks of drug discontinuation. | In addition the authors report 9 cases of renal impairment with COX-2 inhibitors from a performed MedLine search. → COX-2 inhibitors can cause acute renal impairment in patients with several risk factors that induce prostaglandin-dependent renal function. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 177 | Levy et al., Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 | 55 year old woman | 15 min | 200mg | No previous atopic history, no known adverse reactions to medications. Celecoxib for 1 month in October 1999 for right achilles tendonitis. Cele. reintroduction for the first time in 3 months. | No other medication. | Palmar itching with swelling, erythematous rash over neck and chest with pruritus, shortness of breath, throat tightness and nausea. After taking 50mg Diphen-hydramin she collapsed. → **Anaphylaxis** to Celecoxib | NSAIDs are known to cause adverse allergic reactions. They seem to be not Ig-E mediated. To the authors' knowledge this is the first report of anaphylactoid reaction with Celecoxib. → Health care personal should be aware of a potential life-threatening side effect with COX-2 inhibitors as with nonselective NSAIDs. |
| 178 | Pfister et al., Ann Intern Med. 2001 | 55 year old woman | 2 weeks | 200mg/d for painful chemical burn on the hand. | 30 year history of idiopathic pleural effusion. Normal renal function, and no evidence of left ventricular dysfunction, constrictive physiology, or increased filling by cardiac catheterization. | Combination diuretic therapy and bilateral pleurodeses successfully resolved pleural effusion. | 4.54kg weight gain within 2 weeks after starting Celecoxib, severe dyspnoe and hypoxia. → Reoccurance of **Pleural Effusion** | After Celecoxib discontinuation and Furosemide i.v. the symptoms improved. In the setting of reduced plasma volume, increased biosynthesis of COX-2-dependent $PGI_2$ from renal arterial endothelium maintains hemodynamics, salt and water excretion. → Abolition of this necessary mechanism with COX-2 inhibitors. → App. 25% of pat. with persistently large pleural effusion after coronary bypass surgery receive NSAIDs! |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 179 | Bates et al., Ann Pharmacother. 2001 | 57 year old, black man | 4 months | 200mg bid | Coronary artery disease with angioplasty 5 years previously, hypertension, cardiomyopathy with left ventricular dysfunction, gastroesophageal reflux disease, dyslipidemia and chronic left shoulder pain. *H. pylori* status not tested. | Losartan 25mg/d<br>Carvedill 12,5mg bid<br>Digoxin 0,25mg/d<br>Furosemide 40mg/d<br>Enteric coated Aspirin 325mg/d (for 3 years)<br>Nitroglycerin patch 0,4mg/h for 12h/d<br>Atorvastatin 20mg/d | Abdominal pain, bloating and dizziness, 4 melena stools, 2 watery stools with frank blood, 1 episode of hematemesis. Endoscopy revealed a duodenal ulcer and multiple small gastric ulcers.<br>→ **Gastroduodenal Ulceration** | The Naranjo probability scale ranks this patient's gastric and doudenal ulcers as a possible AE related to Celecoxib. Risk factors in this patient are age, Aspirin usage concomitantly with a COX-2 inhibitor and a possible infection with *H. pylori*. |
| 183 | Boyd et al., Am J Dermato-pathol. 2001 | 46 year old woman | - | 200mg/d | Middermal elastolysis with Lupus Erythematosus. | Skin condition is controlled using oral Hydroxychloroquine and Celecoxib. | **Controlled Skin Condition** by Celecoxib and Hydrochloroquine. | Middermal elastolysis in patients with Lupus Erythematosus. Histological confirmed elastic fiber loss and scattered giant cells with elastic fiber phagocytosis. This is a nonspecific feature and a spectrum of elastic fiber changes can occur in patients with Lupus Erythematosus and may be induced by infiltrating lymphocytes and/or circulating antibodies. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 184 | Bonner GF, Am J Gastroenterol. 2001 | 80 year old woman | 3 days | 100mg bid for arthritic pain. | 50-yr history of distal ulcerative colitis. Mild flare of colitis 4 months previously (improved with high doses Mesalamine). | Colitis medication | **Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease** (IBD) symptomatic with diarrhea and abdominal pain. | Sypmtomes improved 10 days after stopping Cele. without change in colitis medication. |
| | | 35 year old woman | 2 days | 100mg bid for orthopedic injury. | 19-yr history of ileal and perianal Crohn's disease with frequent symptomatic flares. | Azathioprin | Passing bright red blood per rectum, severe abdominal pain and diarrhea. → **Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease** | 5 days after discontinuation of Celecoxib her symptoms returned to baseline. In both cases Cele. is considered responsible for exacerbation. COX-2 is expressed at increased levels in colonic mucosa in both, experimental colitis and colitis of IBD, appearing to have beneficial effects in healing experimental colitis. → Lower incidence of GI toxicity of COX-2 inhibitors, is inappropriate interpreted as lower incidence of toxicity to small bowel and colon. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 191 | Galan et al., Ann Intern Med. 2001 | 55 year old woman | 3 weeks | 200mg/d for radioculopathy -associated pain. | Nonalcoholic, obese, with sulfa allergy. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia and chronic lymphocytic leukemia. Patient stopped Celecoxib 5 days before hospitalization. | Indapamide<br>conjugated Estrogens<br>Glyburide<br>Atorvastatin | Jaundice, malaise, pruritic rash and hepatic eosinophilia. → **Cholestatic Hepatitis** | Abdominal ultrasonography and liver biopsy, as well as laboratory results and examination revealed cholestatic hepatitis. The patient took other potentially hepatotoxic medications for several years without problems. → Cele. is a sulfonamide and may predispose patients with a sulfa allergy to a drug-induced cholestatic hepatitis. |
| 194 | Marks et al., South Med J. 2001 | 79 year old woman | - | 200mg/d | Long-standing hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, gastroesophageal reflux disease, Crohn's disease, asthma and Aspirin hypersensitivity syndrome. Nasal polyps with intranasal ethmoidectomies, sphenoidotomies and astrotomies in 1984. | Albuterol<br>Alendronate<br>Amlodipine<br>Lansoprazole<br>Lorazepam<br>Mesalamine<br>Metformin<br>Potassium Chloride<br>Prednisone<br>Propoxyphene<br>Simvastatin | 2 episodes of asthma induced by Aspirin and Naproxen and one anaphylactic shock after Ketoprofen intake. → **Successful Treatment with Celecoxib in a patient with Aspirin-Induced Asthma** (AIA) | Despite contraindications in the package information of their manufacturers, COX-2 inhibitors may be safe alternatives for AIA in patients who require anti-inflammatory medications. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 198 | Macknight et al., J Neuro-psychiatry Clin Neurosci. 2001 | 81 year old woman | Over 2 weeks | 100mg/d | Several chronic conditions, including atrial fibrillation and hypothyroidism. | Sotalol,<br>Cilazapril,<br>Fruosemide,<br>Levothyroxine,<br>Conjugated Estrogens<br>Nizatidine | Confusion, disorientation, auditory and visual hallucinations.<br>→ **Delirium** | Metabolic causes for delirium were rouled out. Cele. was discontinued and symptoms resolved over several days.<br>6 months later the patient was prescribed Rofecoxib 12,5mg/d. → 1 months later Rofe. induced delirium (other reasons were excluded). → Rofe. disc. → over 2 days her delirium resolved. |
| 201 | Lund et al., Pharmaco-therapy. 2001 | 79 year old woman | 2 months | 100mg bid for back discomfort secondary to spinal stenosis. | Hypertension, Incontinence and back discomfort. | Lisinopril/Hydrochloro-thiazide 20/12,5mg/d<br>Hyoscyamine 0,375mg bid<br>Multivitamin once/d<br>Ginkgo Biloba<br>for several years | 2 day history of orange spots in both visual fileds.<br>→ **Visual Disturbance** associated with Celecoxib. | Ophtalmological examination revealed no discernible retinal cause. Neurological examination was benign. Vertebrobasilar insufficiency was considered → Introduction of Aspirin 325mg/d.<br>Although this type of visual disturbance has not been reported with Cele. the patient was switched to Acetaminophen → remission of visual disturbance within 3 days. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 212 | Linder JD et al., South Med J. 2000 | 71 year old man | 7 days | 100mg bid | Chronic atrial fibrillation, hypertension, congestive heart failure, transient ischemic attacks, gout, gastroesophageal reflux disease. | Warfarin<br>Cimetidin<br>Isosorbid Mononitrate<br>Fosinorpil<br>Furosemid<br>Digoxin<br>Gemfibrozil<br>Carvedilol<br>Colchicine<br>Trazodone. | Excellent control of the hip pain. Weakness, nausea and melaena. → **Gastrointestinal Bleeding** and **Hypopro-thrombinemia** | It is suspected that the GI bleeding was a result of Celecoxib induced gastropathy and that bleeding diathesis was promoted by hypoprothrombinemia. Celecoxib, Cimetidin and Warfarin are CYP metabolized, Hydroxy-warfarrin and Cele. by CYP2C9. Hypoprothrombinemia refers most possibly to a drug interaction between Celecoxib and Warfarin. |
| 213 | Crofford et al., Arthritis Rheum. 2000 | 42 year old woman | After 2 doses | 200mg as needed, up to twice daily | Smoking, with a 23 years history of arthritis, connective tissue disease (Raynaud's phenomenon) and fatigue. | Prednisone<br>Hydrochloroquine | Painful, cold and cyanotic left foot. Results from angiography were consistent with **Thrombosis**. | At follow up 1 month after discharge, arterial blood flow to the left forefood remained diminished. |
| | | 37 year old woman | 1 week | 100mg bid | 7 years ago SLE was diagnosed. Raynaud's phenomenon, arthritis, sicca symptoms and cerebritis necessitating monthly treatment with Cyclophosphamide. Previously right upper extremity sympathectomy for refractory Raynaud's phenomenon. | Methylprednisolone 16mg<br>Hydrochloroquine 400mg<br>Cyclophosphamide | Pain and cyanosis of the toes of the right foot and interdigital ulceration. → **Thrombosis** | After 2 weeks discontinuation of Celecoxib and treatment symptoms did not completely resolve. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 56 year old woman | 2 days | 200mg once or twice daily for leg pain | Lupus anticoagulant and Systemic sclerosis associated with pulmonary hypertension and Raynaud's phenomenon. | Warfarin for 7 years<br>Methotrexate 15mg/week<br>Prednisone 10mg/d | Dyspnea. V/Q scan identified at least 3 mismatched defects in the right upper, right lower and left upper lobe → **Pulmonary Embolus (Thrombosis)**. | Discontinuation of Celecoxib. |
| | | 41 year old woman | 2 months | 200mg bid | Ulnar artery thrombosis in 1997. History of SLE (including lupus nephritis, myositis, Raynaud's phenomenon and synovitis), bilateral deep venous thromboses, miscarriage occuring at 7 months into pregnancy and elevated IgG anticardiolipid antibody. | | Cold, painful, cyanotic right foot. Artheriography revealed a large, elongated thrombus of distal right common iliac artery and, an occlusive thrombus and several occlusive emboli. → **Thrombosis** | Discontinuation of Celecoxib.<br>For restoration of blood flow surgical embolectomy was needed.<br><br>These patients all had elevated urinary metabolites of systemic $TxA_2$ and $PGI_2$. This is consistent with the concept that production of $PGI_2$ is an important restraint on the excessive activation of platelets. It also suggests that patients with a known prothrombotic state and elevated $TxA_2$ production may be at risk for thrombosis when COX-2 inh. are administered. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 217 | Lantz et al., Am J Psychiatry. 2000 | 78 year old woman | Within the first 2 days | 200mg bid | Hypertension, angina, a history of breast cancer and osteoporosis. | Quinapril 20mg/d<br>Verapamil 240mg/d sustained release<br>Isosorbid Dinitrate 20mg bid<br>Tamoxifen 20mg/d<br>Calcium Carbonat 500mg tid | Progessive onset of auditory hallucinations.→ Acute onset of **Auditory Hallucinations** | Gradual improvement with Celecoxib discontinuation, on day 4 her symptoms dissapeared, but she reported increasing pain. → Cele. 100mg bid. → After 5 days symptoms reoccured. → Again Cele. discontinuation with rapid improve.<br>Because of GI AE she resumed taking Cele. 100mg/d on a as-needed basis and tolerated hearing occasional thumping noises. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 221 | Perazella et al., Am J Kidney Dis. 2000 | 63 year old man | 16 days | 200mg bid | Hypertension, coronary artery disease, left ventricular hypertrophy with preserved ventricular function, OA and chronic renal insufficiency (serum creatinine 2.8mg/dL). | Amlodipine 10mg/d<br>Atenolol 25mg bid<br>Atorvastatin 10mg/d<br>Isosorbid Mononitrate 30mg/d<br>enteric-coated Aspirin 325mg/d<br>Acetaminophen/Codein tid as needed | Dyspnea, fatigue and pedal edema that worsened progressively over the previous 5 days.<br>→ **Acute Renal Failure** and Volume Overload caused by Celecoxib | Discontinuation of Cele. and Furosemide therapy lead to renal function near baseline and volume overload resolved. |
| | | 68 year old man | 13 days | 200mg bid for gout under-responsive to Colchicine and narcotic analgesics | Coronary artery disease, cardiomyopathy with left ventricular ejection fraction of 45%, anemia, type 2 diabetes mellitus, hypertension, gout, hyperlipidemia and diabetic nephropathy, acute renal insufficiency complicated by congestive heart failure and mild hyperkalemia. | Lisinopril 10mg/d<br>Torasemide 20mg/d<br>Amlodipine 5mg/d<br>enteric-coated Aspirin 325mg/d<br>Atorvastatin 20mg/d<br>Glyburide 5mg bid<br>Digoxin 0,125mg<br>Colchicine 0,6mg/d,<br>s.c. Erythropoietin 2000 U/week<br>Codein 30mg every 4-6h | Dispnea with exertion, orthopnea, reduced urine output, fatigue and incresed lower-extremity edema. The Patient denied other NSAID ingestion.<br>→ **Acute Renal Failure** | Discontinuation of Cele. and Furosemide i.v. resulted in resolution of acute renal failure and volume overload over the next 7 days.<br><br>→ Nephrotoxic potential of COX-2 inhibitors in patients with PG-dependent states and chronic renal impairment is unknown. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 223 | Haase et al., Ann Pharmacother. 2000 | 88 year old woman | 5 days | 200mg/d (Diclofenac / Misoprostol was stopped when Celecoxib was introduced) | Atrial fibrillation, OA, glaucoma, hypertension, gout and hypothyroidism, diagnosed deep venous thrombosis on June 7, 1999. | Furosemide 40mg/d<br>Levothyroxine 125 µg/d<br>Potassium Chloride 10mEq/d<br>Diclofenac 50mg/d<br>Misoprostol 200µg bid<br>Felodipine 10mg bid<br>Allopurinol 300mg/d<br>Digoxin 125µg/d<br>Metaxalone 400mg bid<br>Caltrate-D bid<br>Multivitamines<br>Calcitonin nasal spray<br>Warfarin 40mg/week | INR increased → 25% lower Warfarin dosage necessary than before Celecoxib → **Interaction** between **Celecoxib** and **Warfarin** | No other obvious reason for INR elevation.<br>→ Importance of close monitoring in patients receiving these drugs concomitantly.<br>Especially geriatric patients, who are at high risk for drug interaction.<br>→ Further studies are needed to delineate the mechanism and clinical significance of this interaction.<br>Similar cases have been reported to the manufacturer and the FDA.<br>Rofecoxib has also been noted to increase INR. |
| 224 | Porterfield LM., RN. 2000 | 73 year old men | - | Celecoxib for arthritic pain. | Transient ischemic attacks.<br>Patient recently switched from NSAID to Celecoxib. | Warfarin 5mg/d | Several unexplained bruises on various parts of his body.<br>Risen INR from 2,7 to 4,5.<br>→ **Interaction** between **Celecoxib** and **Warfarin** | Recent warning letter from Searl:<br>“Anticoagulant activity should be monitored, particularly in the first few days, after initiating or changing to Celecoxib in patients receiving Warfarin or similar agents since these patients are at increased risk of bleeing complications. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 225 | Baciewicz et al., Ann Intern Med. 2000 | 81 year old man | 2 days | 200mg/d | Nephrostomy tubes, chronic renal insufficiency, peripheral neuropathy, hypothyroidism, Paget disease, anemia, GI bleeding, OA and cholecystectomy. | Carbamazepine<br>Sulfamethoxazol-Trimethoprim double strength<br>enteric-coated Aspirin<br>1,25 Dihydroxychole-calciferol<br>L-Thyroxin | Right upper quadrant pain.<br>Serum amylase 6960U/L (normal 30-115U/L), lipase 15100U/L (normal 0-200U/L). Diffuse enlarged pancreas, with marked peripancreatic edema and inflammatory changes.<br>→ **Acute Pancreatitis** | Symptoms subsided within 3 days. Pat. died 7 days after admission (GI hemorrhage).<br>Literature contains reports of pancreatitis due to various NSAIDs (especially Sulindac), Carbamazepin and sulfonamides.<br>In addition to beeing a NSAID Cele. contains a sulfa moiety.<br>Coadministration of Sulfamethoxazol-Trimethoprim or Carbamazepine may have contributed to the pancreatitis associated with Celecoxib. |
| 229 | Mersfelder et al., Ann Pharmacother. 2000 | 73 year old woman | 5 weeks | 200mg/d | OA of the right hip, diastolic heart failure, atrial fibrillation, hypothyroidism, laryngal cancer and hypertension.<br>100-pack-per year tobaco use. | Captopril 6,25mg tid<br>Furosemide 20mg/d<br>Digoxin 0,25mg/d<br>Warfarin 5mg/d<br>Diltiazem 30mg tid<br>L-Thyroxine 0,075mg/d<br>Trazodone 50mg/d<br>Oxycodone/Acetaminophen as needed | Increased orthopnea, dyspnea and hemoptysis.<br>Laboratory evaluation revealed increased INR resulting from **Interaction** between **Celecoxib** and **Warfarin**. | Disc. of Warfarin and Cele., fresh plasma and Vitamin K administration normalized INR.<br>Other drug therapies than Warfarin (numerous drug interaction reports) or disease states may have contributed to INR elevations. But INR↑ occurred 5 weeks after Cele. introduction.<br>→ FDA noticed the possibility of interaction betw. Warfarin and Cele.<br>→ Cele. may potentiate anticoagulant effects of Warfarin.<br>→ Patients receiving both medications should be monitored. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 232 | Carrillo-Jimenez et al., Arch Intern Med. 2000 | 84 year old woman | 2 days | - | Hypertension, hypertriglyceridemia, cholecystectomy in the distant past. Allergy to sulfa medications and no alcohol intake. | Estrogen (premarin) thiazide diuretic | Severe abdominal pain. Afebrile and nonicteric. Clinical, laboratory and radiological evidence of **Acute Hepatitis and Pancreatitis**. | Strong relationship between Cele. use and onset of symptoms. Pancreatitis resolved after Cele. discontinuation. NSAID associated pancreatitis is likely to be PG-mediated (because PGs protect pancreatic cells in animal experiments). Reaction may possibly be an allergic one, since sulfonamides are known to cause pancreatitis. |
| 238 | Grob et al., Dermatology. 2000 | 76 year old man<br><br>64 year old woman | 14 days<br><br>11 days | 200mg/d<br><br>200mg/d | Lumbospondylogenic syndrome.<br><br>OA. | -<br><br>- | Rash with peristent erythematous macules and papules without mucous membrane involvement.<br>→ **Allergic Skin Reaction** | Recovery after withdrawal of the medication and topic steroid and oral antihistamine treatment. Diagnosis substanciated by positive patch test with Celecoxib.<br>→ Currently no test is available to diagnose a drug allergy.<br>→ Patients with proven Cele. allergy should avoid all sulfonamides and vice versa. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 242 | Reuben et al., Anes-thesiology. 1999 | 72 year old woman | 72h | 200mg/d | Hypertension and OA.<br>Low back pain and diffuse burning, epigastric pain with nausea.<br>Diagnosis: guaiac positive stool and gastric ulcer.<br>Cele. initiation 12 days after diagnosis. | Atenolol 25mg/d<br>Acetaminophen 650mg every 6h as needed<br>Naproxen 1000mg/d (initiated 26 days before evaluation)<br>Omeprazole 20mg/d | Severe epigastric pain → patient underwent emergency surgery to repair a 2cm **Perforated Gastric Ulcer** (although the patient had no dyspeptic symptoms of any kind during the 12 days not taking any NSAID). | Presented for evaluation and treatment of lumbar radiculopathy secondary to spinal stenosis.<br>According to diagnosis Napr. was disc. and Omeprazole 20mg/d was prescribed.<br>→ Elderly patients and those with a history of peptic ulcer disease are at greater risk for subsequent ulceration and secondary ulcer complications.<br>→ This case is consistent with the theory that PGs produced by COX-2 participate in gastric ulcer healing process. |
| 245 | Karch et al., Am J Nurs. 1999 | 52 year old woman | - | 200mg | The patient was admitted to a short-term rehabilitation facility for physical therapy. | Estrogene<br>Amoxicillin 500mg every 8h | **Medication Error** arising from misunderstood spoken medication order. | "Celexa 200mg once a day" was understood instead of Celebrex 200mg.<br>The personal is familiar with Celexa (Citalopram, standard dose 20mg/d), or Cerebyx (Fosphenytoin).<br>The author points out strategies to lessen medication errors arising from similar-sounding or similar spelled drug names. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 246 | Mohammed et al., N Engl J Med. 1999 | 69 year old woman | 6 weeks | 100mg bid | *H. pylori* antibodies and arthritis. | 8 weeks before presentation and another 2-week course 4 weeks before presentation: Lansoprazol Amoxicillin Clarithromycin Switch 6 weeks before presentation: Tramadol to Celecoxib | Severe epigastric pain. → Endoscopically and histologically proven NSAID-induced erosive **Gastropathy** with multiple petechial hemorhages and small erosions involving the body and antrum. | → COX-2 inhibitors can cause gastric mucosal damage. → Physicians should be aware of the potential for gastric injury with COX-2 inhibitors. |

## Table II: Reviews

| Pfizer GmbH Celebrex® | | **Summary of the Review** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Ref. No.** | **Investigator J. Title, Year (Sponsor)** | **Method** | **Objectives** | **Results** |
| 1 | Nikolaus et al., Drugs Aging. 2004 | The recommandations base on a review of existing literature indexed for MedLine and EMBASE. | To provide an overwiev of the different types of medications available for the management of persistent non-malignant pain and to give recommandations for specific pain conditions and diseases. Pain assessment strategies and non-pharmacological pain management will also be briefly discussed. | Persistent non-malignant pain (PNMP) is common, often neglected and under-treated among older persons.<br>The model of the WHO for treatment of cancer pain is generally accepted and also recommanded for PNMP. Furthermore, non-pharmacological treatment should complete drug treatment whenever possible.<br>The new COX-2 inhibitors, as Celecoxib and Rofecoxib offer an alternative for the treatment of mild to moderate pain in patients with a history of gastric ulcer bleeding. The least toxic means of achieving pain relief should be used.<br>→ Effective pain management should result in decreased pain, increased function and improvement in mood and sleep. |
| 6 | Phelan et al., J Clin Psychiatry. 2003 | Search in AERS (FDA's Adverse Event Reporting System) database in January 2003 for reports of interaction between Lithium and Celecoxib or Rofecoxib.<br>Search in PubMed with MeSH terms anti-inflammatory agents, nonsteroidal and Lithium. Reports of interaction were selected based on title of retrieved citation. | To determine wether COX-2 inhibitors (Celecoxib and Rofecoxib) also elevate serum lithium concentrations. | AERS: 18 cases (5 with Celecoxib, 13 with Rofecoxib including 7 elderly females) of increased serum Lithium conc. after addition of the COX-2 inh. to stable Lithium therapy. Increase with Celecoxib up to 99% and with Rofecoxib to 448%.<br>PubMed: Increased serum Lithium conc. reports for Aspirin, Sulindac and 14 other NSAIDs, including Celecoxib and Rofecoxib.<br>→ Consideration of NSAID use in different diagnosis of Lithium intoxication.<br>→ Monitoring serum Lithium concentration during initiation or discontinuation of NSAID therapy. |
| 13 | Shakib et al., Aust Fam Physician. 2003 | Discussion of the topic refering to published literature. | To discuss the importance of patient monitoring as part of the presdribing process, and in particular, what factors to monitor. | • Drug therapy monitoring:<br>Important part of the prescribing process enhancing the drug's effectiveness, partly due to variability of patients' response to any given dose of a drug.<br>• To enhance a drug's effect:<br>Actively looking for a drug's effect and AE and dosage alterations. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 34 | Hunt RH., Can J Gastro-enterol. 2003 | Reviewing information from ARAMIS (Aging Medical Information System) database and several studies. | COX-2 selective NSAIDs are as safe as Placebo for the stomach: Arguments for the motion. | Patients at high risk for GI complications include those older than 60 years of age, those with a prior history of complicated peptic diseases and bleedings, those who take high or multiple dose NSAIDs, corticosteroids or anticoagulants.<br>→ Coxibs are an important addition to the pharmacotherapy of inflammatory diseases. |
| 42 | Post-ACR-Pressekon-ferenz am 12.12. 2002 in München; MMW Fortschr Med. 2003 | Reviewing CLASS and citing Ray et al., Lancet 2002 and Whelton et al., Am J Cardiol 2002. | "Selective COX-2 inhibitor in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. No increased risk for the heart." | There is no reference to an increased cardiovascular risk from current studies for Celecoxib compared to conventional NSAIDs. |
| 43 | Symp. "Coxibe-der neue Standard?" am 1.2.2003 München (Veranstalter: MSD Sharp & Dome); MMW Fortschr Med. 2003 | Reviewing ADAM-study, CLASS, VIGOR and citing Prof. W. Bolten (Wiesbaden) and Prof. B. Simon (Schwetzingen). | "Gastrointestinal complications caused by NSAIDs. Over 60% of arthrosis patients are endangered." | Recommended use of Coxibs especially in patients with high risk for NSAID-induced complications:<br>- higher age<br>- anamnestic ulcer or GI bleedings<br>- concomitant therapy with steroids or anticoagulants |
| 51 | Jonas et al., Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 2003 | The report is based on a systematic / non-systematic literature search in several databases (e.g. EmBase, MedLine, Cochrane Library) and on a specific health technology assessment report and review. | To analyse current scientific and genetic counselling on predictive genetic testing for hereditary breast and colorectal cancer. | • Currently primary prevention is possible for FAP (Celecoxib, prophylactic colectomy) and for hereditary mamma carcinoma (prophylactic mastectomy).<br>• The so-called preventive medical check-ups are early detection examinations. The evidence about early detection methods for colorectal cancer is better than for breast cancer.<br>• Celecoxib leads to 20% reduction of polyps in FAP-patients, but it is unclear, if colon carcinoma mortality is also reduced. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 59 | Puddu et al., Clin Ter. 2003 | Review, Italian. | COX-2 inhibitors : a new treatment in rheumatic diseases. | • Lifespan↑ → population of elderlies↑ → degenerative conditions spread → NSAIDs use↑ despite their toxicity.<br>• Side effects of NSAIDs mainly target GI tract, renal and platelet function. It has been estimated, that 70% of NSAID treated patients develop some degree of gastric damage.<br>• Coxibs have less side effects on GI tract and platelet function.<br>• Based on recent clinical experience Coxibs have to be recommanded, in particular Celecoxib 200-400mg/d, shown to be highly effective in symptomatic treatm. of OA and RA. |
| 69 | Tsurko et al., Ter Arkh. 2003 | Review, Russian. | Interactions of nonsteroid anti-inflammatory drugs with inhibitors of angiotensin-converting enzyme in patients with rheumatic diseases. | - |
| 76 | Brater DC., Semin Arthritis Rheum. 2002 | - | To provide an overview of the effect of traditional NSAIDs and Coxibs on renal function. | • Both COX isoforms are constitutively expressed in adult mammalian kidney and contribute to PGs biosynthesis.<br>• COX inhibition can lead to SAE in patietns whose renal function depent on PGs. In these patients NSAIDs and Coxibs can affect GFR.<br>• Changes in renal function may result in hypertension and edema.<br>• Results from studies are not consistent, as different clinical models and designs were used.<br>→ Patients at risk for adverse renal events (congestive heart failure or renal or hepatic disease, advanced age, ACE inhibitor therapy) should be monitored with caution. |
| 88 | Sonnenblick EH. Am J Manag Care. 2002 | Reviewing results from LifeLink database and controlled clinical trials concerning the effects of COX-2 inhibitors on cardiovascular diseases. | "Differnces between COX-2 inhibitors: Clinical and Economic Implications" | • Data suggest that patients treated with COX-2 inhibitors have a higher baseline prevalence of cardiovascular diseases compared with nonspecific NSAIDs. → Risk for cardiovascular diseases cannot be compared directly compared between COX-2 inh. and nonspecific NSAIDs without controlling for baseline differences in study populations.<br>• Celecoxib treatment associated with lower risk for development or worsening of hypertension and related complications.<br>• CV effects are not a class effect, but rather appear to be related to individual drug molecule.<br>• CV complications are serious medical conditions and may be associated with greatly increased costs. → Difference in CV risk may have important economic implications for managed care organisations and other healthcare systems. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 95 | Pfeifer M., MMW Fortschr Med. 2002 | - | "Analgesic in osteoporosis. Why so conservative with dosage?" | • Adverse drug effects with nonselective NSAIDs and COX-2 inhibitors generally have to be considered in elderly multimorbid patients. But on the author's experience this mainly affects GI adverse events with Diclofenac and Ibuprofen and that's the reason why the given daily maximum dosage should not be reached and instead weak Opioids should be used. The daily maximum dosage of Cele. and Rofe. should only be used in excepted cases in patients aged 65 years or older, because risks arise with liver or renal insufficiencies.<br>• In case of problems Paracetamol or Paracetamol-Codein would be an alternative. It is also well tolerated in the elderly but sometimes rather less effective. |
| 103 | Strand V, et al., Arthritis Rheum. 2002 | Data from CLASS (7968 patients: 28% RA and 72% OA) and VIGOR (8076 RA patients). | Discussing data and possible explanations for the findings concerning the risk of cardiovascular thrombotic events with Celecoxib and Rofecoxib. | CLASS:<br>- Celecoxib long term arthritis safety study<br>- 400mg bid (n=3987)<br>- Comparator NSAID Ibuprofen (n=1985) and Diclofenac (n=1996.)<br>- Prophylactic Aspirin (≤325mg/d) and antiplatelet agents permitted<br>VIGOR:<br>- Vioxx GI outcome research<br>- 50mg QD (n=4047)<br>- Comparator NSAID Naproxen (n=4029)<br>- Prophylactic Aspirin and antiplatelet agents proscribed.<br>• Reported serious thromboembolic CV events in non Aspirin users (78% of patients) in CLASS:<br>Cele. 0,8% vs NSAID (Diclo. + Ibu.) 0,7%<br>→ No sign. difference in risk for serious CV between Celecoxib and NSAID.<br>• Reported serious thromboembolic CV events:<br>Rofe. 1,6% vs Napr. 0,8%.<br>→ A possible explanation is that these studies show a platelet inhibiting effect of Naproxen.<br>→ CLASS and VIGOR were neither designed nor powered to demonstrate prothrombotic effects of selective COX-2 agents. |
| 105 | Chaabouni et al., Tunis Med. 2002 | Data from published studies and other scientific publications. | COX-2 inhibitors and the digestive tract. | • NSAIDs use is tempered by development of side effects, primarily in the GI tract. → Considerably lower ulcerogenic rates and lower serious GI AE with COX-2 inhibitors.<br>• The exact place of COX-2 inhibitors in the elderly remains to be determined in comparison with NSAIDs + PPI.<br>• Efficacy of COX-2 inhibitors in digestive tumors is still unclear. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 114 | Wooltorton E, CMAJ. 2002 | Results from CLASS and VIGOR, and excerpts of the product monographs of Celecoxib and Rofecoxib are summarized and are valuatingly commented. | The article discusses safety concerns about Rofecoxib and Celecoxib. | • Celecoxib chronically used in high doses, does not appear to be better than NSAIDs at preventing comlicated ulcers. If all ulcere are considered, it appears to be better than some NSAIDs.<br>• Rofecoxib appears to afford some benefit in preventing ulcers compared with Naproxen.<br>• Cardiovascular safety of Rofe. has to be assessed in long-term clinical trials.<br>•Safety of Cele. or Rofe. used concomitantly with Misoprostol, $H_2$-receptor antagonists, or proton pump inhibitors is unknown.<br>→ Suggestion: treatment of muskulosceletal pain should focus on underlying cause, and in many cases the use of NSAIDs is inappropriate. For non-inflammatory muskulosceletal pain, Acetaminophen remains the drug of choice. |
| 122 | Wynn RL., Gen Dent. 2002 | 1. Meta-analysis technique by Mukherjee et al.<br>2. Report by Page and Henry.<br>3. Report by Catella-Lawson et al.<br>4. FDA approval<br>5. FDA approval | 1. Risk of CV events associated with COX-2 inhibitors.<br>2. NSAID consumption and development of congestive heart failure in elderly patients.<br>3. COX inhibitors block the antiplatelet effects of Aspirin.<br>4. Celecoxib approved for acute pain.<br>5. Tramadol and Acetaminophen (Ultracet®) for dental pain. | 1. No data currently exist on CV safety for the acute use of Cele, trials in question addressed only the continuous use.<br>2. Suggestion that NSAID use in individuals with a history of congestive heart failure or damaged left ventricle should be discouraged. NSAID should be used with caution, in the lowest possible dose in these individuals, and drugs with long $t_{1/2}$ should be avoided.<br>3. In terms of dentistry the use of Acetaminophen-type analgesics or COX-2 inhibitors is suggested rather than traditional NSAIDs as postoperative pain relievers in CV patients taking Aspirin for cardioprotection.<br>4. Recommandation, that if Cele. is coadministered with Fluconazole, it should be initiated at the lowest recommended dose.<br>5. Patients with a history of ulcers may benefit from Ultracet®. Also those patients taking new platelet aggregation inhibitors such as Clopidogrel, as there are indications that NSAIDs should not be given there. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 128 | Satelliten-symposium “RA/OA – eine inter-disziplinäre Heraus-forderung“, Frankfurt, 28.02.2002 (Pharmacia/Pfizer) | - | Symptomatic therapy of arthrosis and rheumatoid arthritis, who will benefit from Celecoxib? | • In Germany approximately 2000 individuals die due to bleedings after NSAID intake. Most of them are elderly patients with prior ulcera and different comorbidities (PD Wigand).<br>→ Advantages with COX-2 inhibitors for patients with:<br>- aged 65 years or older<br>- co-medication that increases risk for GI ulcers<br>- liability to GI ulcers<br>- severe comorbidities<br>- long-term therapy with high doses of NSAIDs<br>• Effectiveness of Celecoxib 200mg/d (or 100mg/d bid) corresponds to that of traditional NSAIDs, like Diclofenac SL 150mg/d.<br>→ Advantages of Coxibs:<br>- Combination with steroids<br>- No effect on platelet aggregation<br>- No Coxib discontinuation necessary prior to surgery |
| 133 | Pedros et al., Med Clin (Barc). 2002 | The first Yellow Cards received at the Catalan Center of Pharmacovigilance reporting adverse effects of Rofecoxib and Celecoxib were reviewed and compared to those attributed to nonselsctive NSAIDs. | To review and compare first spontaneous reports of adverse reactions to Rofecoxib and Celecoxib. | • Most frequent AEs of Rofecoxib:<br>GI and cardiovascular.<br>• Most frequent AEs of Celecoxib:<br>Cutaneous and GI.<br>• Most frequent AEs of nonselective NSAIDs:<br>GI and neuropsychiatric.<br>→ Cele. and Rofe. are not devoid of GI toxicity and may also induce cardiovascular adverse events. |
| 134 | Bombardier C., Am J Cardiol.2002 *unrestricted grant from Merck* | Refering to results from VIGOR (Rofecoxib vs Naproxen) and CLASS (Celecoxib vs Ibuprofen and Diclofenac). | To review important evidence on the GI safety of Coxibs. | • Different comparator NSAIDs and design (endpoints, methods of recrding events) of VIGOR and CLASS → Both studies are not entirely comparable:<br>• CLASS:<br>- OA and RA patients<br>- Aspirin as cardioprotective therapy allowed<br>- Endoscopic procedures encouraged by the protocol (→ recording of more transient, less clinical important ulcers)<br>• VIGOR:<br>- RA patients<br>- No cardioprotection<br>- Bleeding defined more broadly<br>- Investigators decide wether to perform diagnostic test for GI events<br>→ Coxibs are efficient in the treatment of signs and symptoms of arthritis, with sign. fewer serious adverse GI events. The studies’ results validate the COX-2 hypothesis. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 135 | Frishman WH, Am J Cardiol. 2002 | Results and data from 2 meta-analysis, several studies including randomized studies in elderly normotensive and hypertensive patients, as well as CLASS and VIGOR. | To review the potential mechanisms and evidence for effects of NSAIDs on blood pressure and peripheral edema. | • NSAIDs may be associated with a small increase in risk for hypertension or edema. This effect appears to be present in similar levels with both nonspecific NSAIDs and COX-2 inhibitors.<br>• Apparent differnces between Celecoxib and Rofecoxib may be functions of differences in study populations' susceptibilities to NSAID-mediated hypertensive effects. (Note: study doses not equivalent, shorter $t_{1/2}$ of Celecoxib, no defined timing of BP measurement in relation to daily dosing!)<br>→ Certain classes of patients (patients with preexisting hypertension, other cardiovascular diseases, renal or liver problems, elderly and patients with RA) may be more susceptible to hypertensive effects of NSAIDs. These patients should be monitored during NSAID treatment.<br>→ The linear relation between systolic BP and risk of cerebrovascular and cardiovascular disease may be consistent at all levels of BP. |
| 136 | Harris RC Jr., Am. J Cardiol. 2002 | Data from serveral clinical studies that examine the effects of Celecoxib and Rofecoxib on renal function (including studies in elderly subjects) and published case reports concerning this topic are reviewed. | To review the effects of NSAIDs on renal physiology, and the experimental and clinical evidence demonstrating the role of COX-2 in maintaining vascular tone, water and salt balance in the kidney. | • Various study designs making it virtually impossible to compare data across studies.<br>• The impact of both Celecoxib and Rofecoxib on renal function (including development of edema and hypertension) is similar to that of nonselective NSAIDs.<br>• Studies comparing Celecoxib and Rofecoxib conflict in their interpretation.<br>• Based on results of clinical studies and known mechanisms of action it appears that regulation of renal function is dependent on PGs formed through COX-2 pathway in patients with lower GFR caused by decreased actual or effective circulation volume depletion.<br>• Overall, data suggest similar effects on renal function among all NSAIDs when used at comparable doses.<br>→ Patients who are considered at elevated risk for renal AE, including those with advanced age, renal or hepatic disease, congestive heart failure and diuretic, or ACE-inhibitor therapy should be monitored with the same caution when receiving Coxibs as they would be when receiving traditional NSAIDs.<br>→ Patients should be warned to adhere to prescribed regimen, as most renal effects of Coxibs are dose related. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 148 | Peura DA.; Cleve Clin J Med. 2002 | Data from several clinical studies and meta-analysis. | To discuss the GI safety and tolerability of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. | • NSAIDs:<br>- Most common medication used by persons aged ≥65 years.<br>- Produce a number of side effects, most prevalent and serious GI toxicity.<br>- GI side effects range from dyspepsia and gastroduodenal ulcers to serious potentially fatal GI complications (incl. bleeding, perforation) and often lack warning signs.<br>• Risk factors:<br>Advanced age, NSAID dose, prior GI complications, infection with *H. pylori*, use of corticosteroids and anticoagulants.<br>• Few strategies are well established to prevent GI complications:<br>- risk assessment and co-therapy with $H_2$-antagonists and PPI<br>- Misoprostol<br>- *H. pylori* eradication<br>COX-2 inhibitors (Celecoxib and Rofecoxib):<br>Equivalent efficacy with lower rates of GI side effects. (Same dyspepsia rate as NSAIDs, but discontinuation rate for dyspeptic symptoms lower. Endoscopic damage equivalent to Placebo.)<br>→ COX-2 inhibitors offer a well tolerated and cost effective addition to the armamentarium available for the treatment of patients with arthritis. |
| 151 | Cohen JS., J Am Med Womens Assoc. 2002 | Refering to a recent meta-alysis in *JAMA*. | To examine why so many dose related AEs occur, in whom they occur, how they might be prevented and the impact of these issues on women. | • AEs from prescription medications are a leading cause of disability and death in the US, and more than 75% of these AE are dose related.<br>• Many data on effective low doses of drugs (frequently prescribed drugs, i.e. NSAIDs, contraceptives, hormone replacement therapy, NSAIDs, antihypertensives, statins) are not available to physician or patients. → Lack of information.<br>• Celecoxib 100mg bid regimen is manufacturer recommanded, 50mg bid is lowest proven effective dose, but a Celecoxib 50mg capsule is not available.<br>• Majority of seniours are women, elderly women are by weight the smallest adult subpopulation. → Most affection with inadequate information about the use of the lowest effective drug dose.<br>→ Findings in this article suggest that women, especially elderly women, may be prone to AE linked to unnecessary high drug doses. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 152 | Lander et al., Lupus. 2002 | Data from a retrospective, open-labeled, cohort study in 50 systemic lupus erythematosus patients seen by a community based rheumatologist and a MedLine search (using MeSH headings) of all articles pretaining to the use of NSAIDs in patients with systemic lupus erythematosus since 1996. | To evaluate the safety and efficacy of Celecoxib in systemic lupus erythematosus patients both with and without a self-reported sulfa drug allergy and to review the literature on the use of NSAIDs in SLE patients. | • Treatment periods were 1 – 9 months.<br>• In the cohort of Celecoxib-treated SLE patients the majority of patients demonstrated some improvement and little toxicity.<br>• SLE patients with self-reported sulfa allergies were not more likely to have adverse reactions than non-sulfa allergic patients.<br>• This literature review reveals that structural dissimilarities between Celecoxib and sulfonamide antimicrobials may make true cross-allergenicity less likely to be a clinical problem.<br>→ Results suggest that patients with SLE can be safely and effectively treated with Celecoxib.<br>→ Since several hundred thousand lupus patients take NSAIDs regularly, and since drug toxicity is a major concern in SLE patients, creation of evidence-based guidelines for the use of these agents, including COX-2 inhibitors, should be undertaken. |
| 154 | Devillier P., Presse Med. 2001 | Citing and reviewing results from published literature. | To give an overview of the pharmacology of NSAIDs and ear nose and throat (ENT) pathology. | • No indication for anti-inflammatory action in the ENT conditions, neither for NSAIDs nor COX-2 inhibitors.<br>• Official indication guideline in France concerning ENT disease in children and adults without risk factor are that there is no need to institue NSAID treatment at an anti-inflammatory dose in combination with general antibiotic therapy, except when there is an important inflammatory component.<br>• NSAIDs are not indicated in nasal polyposis and contraindicated in case of intolerance to NSAID, observed in ≈ 15-20% of patients with nasal polyposis.<br>• High doses, age over 60 years and history of severe GI complications are factors increasing the risk of severe GI AEs of NSAIDs. Minor AEs and severe AEs are significantly reduced with COX-2 inhibtors.<br>• In patients with asthma triggered by classical NSAIDs, COX-2 inhibitor do not trigger acute asthma.<br>• COX-2 inhibitors are currently not indicated for children and not for ENT. |
| 164 | Deray G., Presse Med. 2001 | Data from different studies. | To review the renal effects of NSAIDs. | • Renal effects of NSAIDs in decreasing order:<br>Electrolyte imbalance (hyperkaliemia, edema, hypertension), acute renal failure, nephrotic syndrome associated with interstitial nephropathy, papillary necrosis.<br>• Electrolyte disorders and acute renal failure are observed more frequently in patients with risk factors.<br>• Some studies examining the renal effects of COX-2 inhibitors (Rofecoxib and Celecoxib) precised the long-term effect on BP, edema, kaliemia and renal function. All these studies, except CLASS point to the strictly identical renal effects of COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs.<br>→ Detection and avoidance of the risk factors allow a well tolerated treatment with selective and non-selective NSAIDs. The use of COX-2 inhibitors does not optimize the order of these risk factors. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 166 | Adler J., Newsweek. 2001 | Reviewing current case examples, scientific knowledge and comments from scientists about arthritis and it's therapiy with COX-2 inhibitors. | To describe arthritis, it's ethiology and epidemiologiy as well as treatment opportunites. | • Ongoing search for a biomarker, which can serve a reliable measure of the progress of the disease, or of treatment.<br>• Arthritis was declared as a prevalent, disabling problem.<br>• In the US Celebrex and Vioxx were successfully introduced supported by promising advertising.<br>• Doubts of COX-2 inhibitors cardiovascular safety are mentioned.<br>• Each year after the age of 40 sees a 2% increase in the rate of OA, what suggest a regular process.<br>• Women are three times more likely to suffer from OA than men.<br>• Further treatment methods are described, including the ultimate treatment of joint replacement. |
| 170 | Cleland et al., Med J Aust. 2001 | Findings from CLASS and VIGOR, a case report of thrombosis associated with Celecoxib and an article by Brooks and Day. | To provide evidence that there is a potential for adverse occlusive vascular events associated with use of COX-2 inhibitors. | • In-vivo biochemical studies:<br>COX-2 inhibitors could perturb platelet-vascular homeostasis mediated by a balance between the effects of $TxA_2$ and $PGI_2$.<br>• Celecoxib and Rofecoxib are listed on the Pharmaceutical Benefit Scheme for very broad indications in chronic arthropathies. → Widespread use.<br>• Benefits from COX-2 inhibitors may be associated with increased relative risk for thromotic events in individuals at risk.<br>→ In the elderly there may be place for the introduction of low-dose Aspirin concomitantly with COX-2 inhibitor therapy, although this will lessen the advantages of reduced upper GI events.<br>• Increasing omega-3 fatty acids (Ω-3 FA) in the diet has been shown to reduce adverse cardiovascular events in secondary prevention studies after myocardial infarction.<br>→ Exploration of Ω-3 FA use in combination with COX-2 inhibitors. |
| 181 | Kerr et al., Saudi Med J. 2001 | Using the recent literature and consensus treatment in a Saudi Arabian context. | To aim to update contemporary approaches to osteoarthritis in primary care. | Developement of OA is dependent on age, sex, genetic disposition and previous trauma on the joint and abnormal mechanical forces caused primarily by obesity.<br>→ In OA management emphasis must be placed on:<br>1. Quality of life issues including education.<br>2. Exercise prescription.<br>3. Use of capsaicin cream.<br>4. COX-2 inhibitors to reduce burden of GI gastropathy.<br>5. Increasing the role of the orthopedic surgeon. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 188 | Perazella MA, Hosp Pract (Off. End). 2001 | Results from published studies, Catella-Lawson et al., Whelton et al. (study in elderly patients), Rossat et al., Swan et al., a case report and data from animal studies. | To survey renal COX activity, as a point of departure for examining similarities and contrasts between traditional NSAIDs and COX-2 inhibitors. | • Available clinical data suggest that COX-2 inhibitors modulate certain aspects of renal physiology, even in healthy persons with well preserved renal function.<br>• COX-2 inhibitor impair renal blood flow, GFR, reduce $Na^+$ excretion regardless of volume status, suggesting that PGs synthesised on the COX-2 pathway play a major role in maintaining renal homeostasis.<br>• On the basis of animal models it can be speculated that salt depletion increases production of vasoconstrictors (Angiotensin-II and Endothelin), which in turn upregulate renal COX-2 synthesis and therefore PG production, as a compensatory mechanism to maintain renal blood flow, GFR, and $Na^+$, water and $K^+$ excretion.<br>→ It seems likely that COX-2 inhibitors will not have renal-sparing effects, at least in high-risk populations.<br>→ Changes in renal function observed so far in clinical studies of COX-2 inhibitors have been mild. But in attempting to sort out renal effects of COX-2 inhibitors, it is imperative that high-risk patients with extreme states of renal PG dependence be thoroughly evaluated.<br>→ Until more data are available COX-2 inhibitors should be considered equivalent to traditional NSAIDs in risk of causing renal symptoms. |
| 197 | Ferencik et al., Bratisl Lek Listy. 2001 | Data from experimental and clinical studies, as well as pilot studies. | To review the current knowledge on the role of inflammation in Alzheimer's Disease (AD), namely from the aspect of the results presented at the World Congress on AD in 2000 in Washington, and deliberating the facts presented in the medical literature prior to 2000. | • 3 main pathogenic factors in AD: sensible plaques, neurofibrillary tangles and inflammation.<br>• Inflammatory markers (activated microglia, reactive astrocytes, complement system, cytokines, reactive mediators of oxygen and nitrogen) occur in close proximity of β-amyloid and τ-protein deposits.<br>→ Despite some contradictory findings the prevalent majority of studies prove that long-term application of anti-inflammatory treatment can delay onset, or at last slow down progression of AD, namely in people between 65 – 75 years of age.<br>→ Most appropriate prophylactic effect seems to be achieved with by COX-2 inhibitors (Cele. and Rofe.). These agents protect GI tract better than classical NSAIDs.<br>→ COX-2 is expressed in higher concentrations in degenerating cells of the brain.<br>→ COX-2 inh. also decrease the excessive activation of some transcription factors (PPARgama and NFκB), responsible for transcription of pro-inflammatory genes. |
| 203 | Nasonova VA., Ter Arkh. 2001 | Russian. | - | Role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in the etiology of pain. |
| 204 | Nasonov EL., Ter Arkh. 2001 | Review, russian. | - | Celebrex: confirmed effectiveness and safety (new data). |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 207 | Tive L., Rheuma-tology (Oxford). 2000 *Pfizer* | Data from randomized clinical trials and long-term outcomes studies. | Celecoxib clinical profile. | Approved for treatment of signs and symptoms of OA and RA. In placebo- and active-controlled clinical trials, it has been demonstrated to be sign. superior in efficacy to Placebo and similar to traditional NSAIDs, with GI tolerability superior to that of NSAIDs and similar to Placebo. |
| 209 | Pettitt et al., Rheuma-tology (Oxford). 2000 *Pfizer* | Overview of the Arthritis Cost Consequence Evaluation System (ACCES): a pharmacoeconomic model for Celecoxib. | Summarizing the ACCES – a pharmacoeconomic model developed to predict and evaluate the costs and consequences associated with the use of Celecoxib in patients with OA compared with other NSAIDs and NSAIDs plus gastroprotective agents. | • Comparator therapies were generic NSAID, branded NSAID, NSAID + PPI, NSAID + $H_2$-receptor antagonists, NSAID + Misoptrostol and Arthotec® (fixed-dose Diclofenac/Misoprostol).<br>• Strengths of the model:<br>- Flexibility of treatment duration<br>- Considered comparators<br>- Management of uncertainty<br>• Limitations of the model:<br>- Naproxen as reference<br>- Assumption that relative risk differences among NSAIDs compared with Naproxen have been quantified correctly<br>- Data on relative toxicity are taken from 1 study<br>- To calculate the event rate it was assumed that there is a correlation between symptomatic ulcers, and anaemia and more serious GI events.<br>- Data for NSAIDs + gastroprotective agents were obtained from a meta-analysis of trials that considered different populations.<br>• Advantages of the model:<br>- It can be customized to reflect local practice patterns<br>- Resource utilization and costs<br>- Provide context-specific health economic information to a variety of providers and/or decision makers |
| 219 | Buffum et al., Pain Manag Nurs. 2000 | Data from the published literature. | To review current information about using NSAIDs in elderly persons. | • Persons older than 65 years are frequently prescribed NSAIDs.<br>• Nonselective NSAIDs have serious AE such as renal toxicity, bleeding, gastric and duodenal ulcers, that can be asymptomatic and lethal with numerous hospitalizations and deaths.<br>• AEs are dose related can be avoided by treating with the lowest possible dose for the shortest duration.<br>→ More clinical trials are needed to determine efficacy of COX-2 inhibitors<br>→ Clinically, the elderly require monitoring for AE, clinical status and drug interaction associated with NSAIDs. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 222 | Whelton a. et al, Am J Ther. 2000 *Searl* | By using the Celecoxib clinical trial program, data from more than 50 clinical trials, preponderantly randomized and controled ones, were review. | To represent a post hoc analyses of the renal safety of celecoxib, using the safety database generated during its clinical development program. | • Studies include more than 13 000 subjects with a mean age of 62 years in OA and 55 years in RA patients.<br>• More than 5000 subjects received Celecoxib for 2 years in a long-term, open-label study at twice the maximum recommanded doseage.<br>• The overall incidence of renal adverse events after Celecoxib was greater than after Placebo, but similar to that after NSAIDs.<br>• Most common events reported after Celecoxib were peripheral edema (2,1%), hypertension (0,8%), exacerbation of preexisting hypertension (0,6%), and were not time- or dose-related.<br>• Peripheral edema was not associated with increase weight or blood pressure.<br>• No evidence of drug-drug interaction with ACE inhibitors, β-blockers, $Ca^{2+}$ channel blockers, or diuretics.<br>→ Celecoxib is well tolerated by patients who may be at risk for NSAID-induced renal toxicity, such as the elderly and those with hypertension or preexisting chronic heart disease. |
| 226 | McMorran et al., CMAJ. 2000 | This review is based on the Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programm (CADRMP).<br>Cele. was approved in April 1999 in Canada. | Between April 14 – December 23, 1999, the CADRMP received 220 reports of suspected adverse drug reactions associated with Celecoxib in which 562 adverse reactions were described. | • 101 serious reports (59 women, age range 21-92). 48% of these reports occurred in patients aged 70 years or older.<br>• 6 deaths were associated with Cele. Cause of death and direct relation to drug therapy unclear in most cases. In all cases recommanded Cele. doses were used. 3 cases involved concomitant Warfarin use.<br>• A number of adverse drug reactions included use of other drugs, such as ASA, Warfarin, glucocortioids and other NSAIDs.<br>• The 220 reports occurred most frequently in the following organ systems (some appear in more than one category):<br>GI 34%, dermatological 34%, body 30%, CNS and peripheral nervous system 19%, respiratory 12%, psychiatric 12%, metabolic and nutritional 9%, cardiovascular 8%, urinary system 8% and hematological 7%.<br>• 12 of 220 reports involved concomitant Warfarin, 11 of these were serious.<br>• 49 of 75 involving GI disorders were serious.<br>• 74 reports were of suspected allergic type reaction, 2 of them anaphylactoid reactions, in 16 reports patient had a previous AE to sulfa drugs. |
| 228 | Blondon H., Presse Med. 2000 | Comments on 2 publications (studies) by Laine et al. and Emery et al. | To evaluate gastrotoxicity of the COX-2 inhibitors Rofecoxib and Celecoxib. | • Patients at risk for ulcerations with NSAIDs were not excluded in this studies (elder than 65 years, history of ulcers or GI bleedings).<br>• The 2 studies confirm that COX-2 inhibitors have less toxicity on gastric mucosa than traditional NSAIDs. However in clinical practice not the frequency of endoscopically detected ulcers, but the incidence rate of clinical complications caused by this ulcers is important.<br>→ Risk reduction, as well as the probability of GI complications has to be demonstrated in further studies. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 231 | Infante et al., Geriatrics. 2000 | - | Rationale for early, aggressive intervention in RA, description of 3 new disease-modifying and anti-inflammatory drugs, Etanercept, Leflunomide, Infliximab and 2 COX-2 inhibitors (Celecoxib and Rofecoxib) recently added to the RA armamentarium. | • Etanercept:<br>Extracellular ligand-binding protein of TNFR (human tumor necrosis factor receptor) linked to Fc of IgG1.<br>• Leflunomide:<br>Inhibits pyrimidine synthesis through inhibiting dihydroorotate dehydrogenase.<br>• Infliximab:<br>Chimeric monoclonal antibody binding spec. to TNF$\alpha$ and abolishes so binding of TNA-$\alpha$ to it's receptors.<br>• Celecoxib:<br>- Sould not be given to pat. with a history of allergic-type reaction to sulfonamides<br>- Anemia is sometimes seen<br>- Monitoring of INR is recommanded in pat. receiving concomitant Warfarin<br>• Rofecoxib:<br>- can cause GI discomfort and rarely more SAE, auch as GI bleeding<br>- Coadministration of low-dose Aspirin may result in increased rate of GI ulceration<br>→ Futural innovative therapies may require only intermittent and infrequent dosing, allowing a better compliance of patients with RA. |
| 233 | Stubanus et al., Lancet. 2000 | Reviewing published articles of Emery et al., Swan et al., Brooks et al. and Whelton et al. | Renal side-effects of COX-2 inhibitor use. | • Evidence suggests that COX-2 inhibitors in patients with mild pre-existing renal failure and presumably also in some elderly patients (with i.e. volume depletion), impair renal function and cause $Na^+$ retention.<br>• Published randomized trials have excluded these patients.<br>• Unpublished data from these trials should be made available to allow better renal risk estimation conferred by COX-2 inhibitors.<br>→ Randomized trials to assess renal side effects of COX-2 inhibitors in patietns with pre-existing renal failure are awaited. |
| 234 | Blain et al., Presse Med. 2000 | Data from several studies and the literature. | To give rationales and perspectives for the use of COX-2 inhibitors in Alzheimer's Disease. | • Rationale for the use of COX-2 inhibitors as neuroprotective drugs in AD:<br>- Epidemiologial data showed reduced risk of AD development in patietns with NSAIDs, not with low-dose Aspirin (selective COX-1 inh.)<br>- Cellular experiments<br>- Better GI safety profile of COX-2 inhibitors<br>• COX-2 inhibitors' ambivalent function in brain:<br>- COX-2 mediated production of PGs may participate in neuronal homeostasis<br>- Expression of COX-2 is associated with brain development<br>- Classical NSAIDs are ineffective in reducing formation of senile plaque and neurofibrillary tangles in AD, which is consistent with an ability to reduce inflammation associated with activation of microglia but illustrates their failure to suppress the degenerative process<br>• Perspective:<br>Current clinical studies are focusing on prevention and the slowing down of early AD with Celecoxib and Rofecoxib. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 249 | Lane NE., J Rheumatol. 1997 | 3 published studies and further sources. | To review the traditional treatment of OA, the shortcomings of present therapeutic strategies, and new information on COX-2 inhibitors for the management of pain in OA. | • COX-2 enzyme:<br>- is produced largely during inflammation<br>- responsible for biosynthesis of PGs, other mediators of inflammation and pain sensitizers<br>→ Celecoxib has the potential to provide analgesia and antiinflammatory action in patients with arthritis without the side effects of NSAIDs. Further studies are required to substanciate recent findings. |

## Table IV: Letters

| Ref. No. | Investigator J. Title, Year | Title | Discussed Topic |
|---|---|---|---|
| 24 | Finucane TE., JAMA. 2003 | Pain Management in Patients with OA. | Efficacy and GI safety of Celecoxib compared to conventional NSAIDs. |
| 97 | Finucane TE, Am J Geriatr Soc. 2002 | 'The AGS' (American Geriatrics Society) fondness for Celecoxib. | Critical view on the AGS' guideline on Management of Persistent Pain in Older Persons, that recommanded specific COX-2 inhibitors by mentioning that the AGS' website is supported by Pfizer.<br>In response is answered that the AGS' focus is to provide clinicians with a broad overview of the approach to the assessment and management of persistent pain in older persons. |
| 106 | Stover RR., BMJ. 2002 | Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? | Discussing CLASS and VIGOR outcomes using the published data from the FDA's homepage, the author states that Rofecoxib did not provide unequivocal benefit over Naproxen. |
| 155 | Weaver et al. Am J Gastroenterol. 2001 | GI events leading to death in association with Celecoxib and Rofecoxib. | The author refers to Caroli and Monica's case report of serious GI complications associated with Rofecoxib in elderly but otherwise healthy women.<br>Reviewing similar case reports for Rofecoxib and Celecoxib, postmarketing surveillance of reviews, FDA analyses and proprietary information from the internet to isolate risk factors for a fatal GI event associated with Celecoxib or Rofecoxib.<br>→ Risk factors: females, older age, ulcer or bleeding histories |
| 160 | Brinker et al., J Am Dent Assoc. 2001 | Celecoxib and Rofecoxib. | Statement on the review published in JADA, April 2001 by Moore and Hersh "Celecoxib and Rofecoxib: The role of COX-2 inhibitors in dental practice". The authors comment that Moore and Hersh failed to include the finding that neither CLASS nor VIGOR reported general tolerability of COX-2 inhibitors to have a clinical significant advantage over traditional NSAIDs. He also states that high-risk patients, patients with a history of peptic ulcer, GI bleedings, elderly or debilitated should be treated with caution as addressed in the current U.S. labeling for all NSAIDs. |
| 172 | Gehrs KM., Pharmacotherapy. 2001 | Visual disturbance associated with celecoxib - a comment.<br>Concerning the article of Lund et al., Pharmacotherapy 2001 ("Visual disturbance associated with Celecoxib"). | Visual disturbance that occurs simultaneously in both eyes most often is associated with post-chiasmal disease, which is most suggestive of a vascular insufficiency.<br>After starting Aspirin the symptoms of the patients descibed in Lund et al. resolved, possibly because the circulation improved. A detection of any retinal circulatory disturbances would have been helpful. → This case report should not be quoted to patients as a reason to avoid or stop taking a drug from which they might receive sign. benefit. |
| 182 | Jones DB., Med J Aust. 2001 | COX-2 inhibitors. | The author refers to Brooks and Day and states that their article omnits to mention that Celecoxib contains a sulfa moiety, which has important ramification on the drugs AE profile after the author's experinece.<br>→ Given the widespead use of Celecoxib there should be a warning sticker on the packaging to alert prescriber and patient for AE related to sulfa component. |

Anhang 5: Einteilung der klinischen Studien aus dem Ergebnis der Literatursuche

| Ref. Nr. | Alter | Studien-art | Körper-system-Nr. | Körpersystem | Nicht-Körpersystem |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 5 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 8 | | R | IX. | Kreislaufsystem | |
| 9 | | R | | | Behandlungsdauer und damit verbundene Faktoren |
| 10 | | R | IX. | Kreislaufsystem | |
| 11 | | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 12 | | R | | | Verschreibungsbezogene Faktoren |
| 14 | | R | | | Behandlungsdauer |
| 15 | 65+ | R | IX. | Kreislaufsystem | |
| 16 | | R | | | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Art und Schweregrad |
| 17 | | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 19 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 20 | 65+ | R | II. | Neubildungen | |
| 21 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 22 | | R | | | Kosten |
| 23 | 65+ | P | II. | Neubildungen | |
| 25 | 65+ | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 27 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 30 | 65+ | R | | | Kosten |
| 31 | | P | X. | Atmungssystem (einschließlich VIII. Ohr und Warzenfortsatz) | |
| 35 | | R | | | Verschreibungsbezogene Faktoren |
| 36 | | P | X. | Atmungssystem | |
| 38 | 65+ | P | XII. | Haut und Unterhaut | |
| 39 | | P | X. | Atmungssystem (einschließlich VIII. Ohr und Warzenfortsatz) | |
| 41 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 44 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 45 | 65+ | R | IX. | Kreislaufsystem | |
| 46 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 49 | 65+ | R | | | Kosten |
| 52 | 65+ | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 54 | | P | | | Wirksamkeit bei akuten Schmerzzuständen |
| 55 | | R | | | Eignung Fragebogen zur Evaluation von Schmerz |
| 57 | 65+ | P | | | Pharmakokinetik Studie |
| 58 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 60 | | R | IX. | Kreislaufsystem | |
| 61 | 65+ | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 62 | | P | XII. | Haut und Unterhaut | |
| 63 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Bindegewebe | |
| 64 | | R | | | Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis |
| 66 | 65+ | P | XII. | Haut und Unterhaut | |
| 67 | 65+ | P | X. | Atmungssystem | |
| 71 | | P | | | Kosten |
| 72 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 74 | | R | II. | Neubildungen | |
| 78 | 65+ | R | | | Verschreibungsbezogene Faktoren |
| 79 | 65+ | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 80 | 65+ | P | XII. | Haut und Unterhaut | |
| 81 | 65+ | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 83 | 65+ | P | | | Verschreibungsbezogene Faktoren |
| 84 | | P | | | Pharmakokinetik Studie |
| 85 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 87 | 65+ | R | IX. | Kreislaufsystem | |
| 89 | | | | | Kosten Herzversagen |
| 90 | | R | | | Kosten of RR-Destabilisation |
| 91 | 65+ | R | IX. | Kreislaufsystem | |
| 92 | | P | XI. | Verdauungssystem | |
| 94 | 65+ | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 98 | 65+ | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 99 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 101 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 102 | | P | X. | Atmungssystem | |
| 104 | 65+ | P | XII. | Haut und Unterhaut | |
| 109 | 65+ | P | XIV. | Urogenitalsystem | |
| 111 | 65+ | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 112 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 115 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 118 | | P | V. | Psychische und Verhaltensstörungen | |
| 120 | | P | X. | Atmungssystem (einschließlich VIII. Ohr und Warzenfortsatz) | |
| 125 | | R | | | Anwendungsbezogene Faktoren |
| 129 | | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 130 | 65+ | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 132 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 139 | | P | | | Methode Kinetikbestimmung für Celecoxib |
| 142 | | P | X. | Atmungssystem | |
| 143 | | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 144 | 65+ | P | | | Anwendungsbezogene Faktoren |
| 145 | 65+ | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 153 | 65+ | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 157 | | P | | | Methode Kinetikbestimmung für Celecoxib |
| 158 | | P | XI. | Verdauungssystem | |
| 161 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 167 | 65+ | P | XII. | Haut und Unterhaut | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 180 | | R | | | Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis |
| 185 | | P | XI. | Verdauungssystem | |
| 187 | | P | II. | Neubildungen | |
| 189 | 65+ | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 190 | 65+ | R | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 192 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 193 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 195 | | P | X. | Atmungssystem | |
| 196 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 200 | | R | | | Kosten |
| 202 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 205 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 206 | | P | XI. | Verdauungssystem | |
| 208 | | R | | | Kosten |
| 210 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 211 | | P | XI. | Verdauungssystem | |
| 214 | | P | XI. | Verdauungssystem | |
| 215 | 65+ | R | XI. | Verdauungssystem | |
| 216 | 65+ | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 218 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 220 | 65+ | P | XIV. | Urogenitalsystem | |
| 227 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 230 | | P | | | Arzneimitteldisposition |
| 235 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 236 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 239 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 240 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 241 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 243 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 244 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |
| 247 | | P | IX. | Kreislaufsystem | |
| 248 | | P | XIII. | Muskel-Skelett-System und Bindegewebe | |

P = Prospektiv, R = Retrospektiv
65+ = Berücksichtigung älterer Patienten

| | |
|---|---|
| (gelb) | Behandlungskosten |
| (grün) | Anwendungsbezogene Faktoren |
| (blau) | Pharmakokinetik |
| (rot) | Sonstige |
| (orange) | Behandlungspersistenz |

## Anhang 6: Einteilung und Auflistung der Case Reports

| Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Anzahl der Fälle (Fall-Nr.)** | **Bezeichnung der Nebenwirkung im Case Report** | **Deutsche Bezeichnung der Nebenwirkung** | **FI** | **ICD 10** | **Betroffenes Körper-System nach ICD 10** |
| 3 (162) | Urticaria and Angioedema | Urticaria (Nesselsucht) und Quincke-Ödem (angioneurotisches Ödem) | +/+ | (T78.3) | **Generalisierte allergische Reaktionen** (III[D]: KH des Blutes und blutbildender Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems XIII[M]: KH des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes XVII[Q]: Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien) |
| 3 (140, 168, 177) | Anaphylaxis | Allergischer/anaphylaktischer Schock oder anaphylaktische Allergie (anaphylaktischer Typ der Überempfindlichkeit) | + | (T88.6) | |
| 1 (32) | Anaphylactoid Reaction | Anaphylaktoide Reaktion | - | (T88.6/7) | |
| 1 (29) | Drug Induced Lupus | Medikamentenbedingter Lupus erythematodes visceralis | - | (M32.0) | |
| 2 (75, 138) | Allergic Vasculitis | Immunkomplexvasculitis (leukozytoklastische Vasculitis) | + | (D69.0) | |
| 1 (93) | Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome | Blaue-Gummiblasen-Nävus-Sydrom (seltene, autosomal dominante Erbkrankheit; ausdrückbare, kavernöse Hämangiome der Haut, des Magen-Darm-Trakts, des ZNS und des Bewegungsapparates) | - | (Q82.5) | |
| 1 (33) | Hypersensitivity to Celecoxib | Überempfindlichkeit gegenüber Celecoxib | + | (T88.7) | **Allergische Reaktionen der Haut** (VII[L]: KH der Haut und der Unterhaut XIX[T]: Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen) |
| 1 (238) | Allergic Skin Reaction | Überempfindlichkeitsreaktion der Haut | + | (T88.7) | |
| 1 (26) | Fixed Drug Eruption | Lokales Exanthem (lokalisierte entzündliche Hautveränderung durch Arzneimittel) | - | (L27.1) | |
| 1 (126) | Erythema Multiforme with Glyburide (Glibenclamide) Cross-Reactivity | Erythema multiforme | + | (L51.9) | |
| 1 (100) | Toxic Epidermal Necrolysis | Toxische epidermal Nekrolyse = Medikamentöses Lyell-Syndrom (Syndrom der verbrühten Haut, medikamentös induziert, besonders durch Sulfonamide) | + | (L51.2) | |
| 2 (110, 149) | Cutaneous Vasculitis | Cutane Vaskulitis (= Vasculitis allergica superficialis? = allerg. Vasc. von Hautgefäßen; urtikarielle, erythematopapulöse Hautveränderungen) | - | (L95.9) | |
| 2 (146, 171) | Sweet's Syndrome | Sweet-Sydrom (akute febrile neutrophile Dermatose, in 10% der Fälle Assoziation mit myeloischer Leukämie, auch M. Crohn assoziiert) | - | (L98.2) | |
| | | | | | |
| 1 (159) | Oliguria | Oligurie | - | (R34) | **Niere und Harntrakt** (XIV[N]: KH des Urogenitalsystems) |
| 1 (48) | Membranous Glomerulopathy | Membranöse Glomerulopathy | - | (N05.2) | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 7 (141, 175, 176, 221) | Acute Renal Failure | Akutes Nierenversagen | + | (N17.9) | |
| 2 (48, 117) | Acute Interstitial Nephritis | Akute interstitielle Nephritis | - | (N00.8) | |
| 1 (82) | Nephrotic Symdrome and Acute Interstitial Nephritis | Nephrotisches Syndrom und akute interstitielle Nephritis | -/- | (N00.8) | |
| 1 (53) | Renal Papillary Necrosis | Papillennekrose | - | (N17.2) | |
| 1 (116) | Hyperkalemia | Hyperkaliämie | + | (E87.5) | |
| | | | | | |
| 1 (28) | Severe Desquamative Esophagitis | Schwere desquamative Ösophagitis (Speiseröhrenentzündung) | + | (K20) | **Gastrointestinaltrakt** (XI[K]: KH des Verdauungssystems) |
| 1 (77) | Upper GI Hemorrhage and Ulceration | Obere GI Blutung und Ulzeration (Geschwürbildung) | +/+ | (K25.2) | |
| 1 (212) | Gastrointestinal Bleeding and Hypoprothrombinemia | GI Blutung und Hypoprothrombinämie | +/- | (K29.0) | |
| 1 (246) | Gastropathy | Gastropathie (Magenleiden) | - | (K31.9) | |
| 1 (179) | Gastroduodenal Ulceration | Gastroduodenale Ulceration | + | (K28.9) | |
| 1 (242) | Perforated Gastric Ulcer | Perforiertes Magengeschwür | + | (K25.5) | |
| 2 (184) | Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease | Aufflammende entzündliche Darmerkrankung | - | (K51.8/ 50.9) | |
| 2 (73, 225) | Acute Pancreatitis | Akute Pankreatitis | + | (K85) | |
| | | | | | |
| 1 (65) | Drug Induced Hypertension | Arzneimittelbedingte Hypertonie (Bluthochdruck) | + | (I11.9) | **Kardiovaskulär** (IX[I]: KH des Kreislaufsystems) |
| 3 (108) | Torsade de Pointes | Tachykardien auf dem Boden einer QT-Verlängerung > 0,44 sec.; Kammertachykardy vom Typ TdP Ursache für Synkopen | - | (I49.9) | |
| 3 (213) | Thrombosis | Thrombose | - | (I74.3/9) | |
| 1 (213) | Pulmonary Embolus (Thrombosis) | Lungenembolus | - | (I26.9) | |
| | | | | | |
| 2 (174, 191) | Cholestatic Hepatitis | Cholestatische Hepatitis (Hepatitis bei Gallenstauung) | + | (K71.0) | **Leber** (XI[K]: KH des Verdauungssystems) |
| 1 (232) | Acute Hepatitis and Pancreatitis | Akute Hepatitis (Leberentzündung) und Pankreatitis | +/+ | (K72.0/ 85) | |
| 1 (107) | Cholestatic Hepatotoxicity | Cholestatische Hepatotoxizität (Lebergiftigkeit) | - | (K71.0) | |
| 1 (173) | Acute Hepatocellular and Cholestatic Liver Injury | Akutes hepatozelluläres und cholestatisches Lebertrauma (Leberverletzung) | -/- | (K71.0) | |
| | | | | | |
| 1 (4) | Acute Temporary Visual Impairment | Akute vorübergehende Sehbeeinträchtigung | - | (H53.9) | **Nervensystem** (VII[H]: KH des Auge und der Augenanhangs-gebilde) |
| 1 (201) | Visual Disturbance | Sehstörung | - | (H53.9) | |
| | | | | | |
| 1 (150) | Acute Manic Psychosis | Akute manische Psychose | - | (F23.8) | **Psyche** (V[F]: Psyche und Verhaltensstörungen XVIII[R]: Symptome und |
| 1 (198) | Delirium | Delirium (Ursache z.B. Intoxikation, Infektion, Entzugssyndrom) | - | (F55.2) | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 (217) | Auditory Hallucinations | Akustische Halluzinationen | - | (R44.0) | abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind) |
| | | | | | |
| 1 (127) | Acute Eosinophilic Pneumonia | Akute eosinophilzellige Pneumonie | - | (J70.2) | **Respirationstrakt** (X[J]: KH des Atmungssystems) |
| 1 (178) | Pleural Effusion | Pleuraerguss | - | (J90) | |
| **Arzneimittelinteraktionen** | | | | | |
| **Anzahl der Fälle (Fall-Nr.)** | **Bezeichnung der Beobachtung im Case Report** | **Deutsche Bezeichnung der Beobachtung** | **Angegebene interagierende Arzneimittel** | | |
| 4 (37, 223, 224, 229) | increased INR | Erhöhter INR | Celecoxib/Warfarin | | |
| 2 (40, 96) | increased serum Lithium conc. | Erhöhte Serum-Lithiumkonzentration | Celecoxib/Lithium | | |
| 1 (156) | Intracerebral Hemorrhage | Intrazerebrale Blutung | Celecoxib/Clopidogrel | | |
| **Sonstige, mit Celecoxib beobachtete Wirkungen** | | | | | |
| **Anzahl der Fälle (Fall-Nr.)** | **Bezeichnung der beobachteten Wirkung im Case Report** | **Deutsche Bezeichnung der beobachteten Wirkung** | | | |
| 1 (68) | Breast milk concentrations of Celecoxib | Konzentration von Celecoxib in der Brustmilch | | | |
| 3 (131) | Idiopathic Stabbing Headache treated successfully with Celecoxib | Erfolgreiche Behandlung von idiopathisch stechendem Kopfschmerz | | | |
| 1 (183) | Controlled Skin Condition by Celecoxib and Hydrochloroquine in patients suffering from middermal elastolysis with Lupus Erythematosus | Hautzustand bei Elastolysis der mittleren Hautschichten kontrolliert durch Celecoxib und Hydrochloroquin bei Patient mit Lupus erythematodes | | | |
| 1 (194) | Successful Treatment with Celecoxib in a patient with Aspirin-Induced Asthma | Erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Aspirin induziertem Asthma mit Celecoxib | | | |
| 1 (245) | Medication Error arising from misunderstood spoken medication order | Medikationsfehler entstanden durch eine missverstandene mündliche Verordnung | | | |

+: Wird in der deutschen Fachinformation beschrieben
-: Wird in der deutschen Fachinformation nicht beschrieben